

Aus dem Institut für Humangenetik der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. G. G. Wendt

ZUM POLYMORPHISMUS DER
GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE
IN MENSCHLICHEN ERYTHROZYTEN
- GENETIK UND POPULATIONSGENETIK -

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von —

ELISABETH BESANT
—
aus Düsseldorf

Marburg 1975
—

Druck: Görlich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

ZUM POLYMORPHISMUS DER
GLUTAMAT-PYRUVAT-TRANSAMINASE
IN MENSCHLICHEN ERYTHROZYTEN
- GENETIK UND POPULATIONSGENETIK -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

ELISABETH BESANT

aus Düsseldorf

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg/Lahn am 26.9.1975

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. G. G. Wendt

Correferent: Dr. G. Utermann

Inhalt

	Seite
A: Fragestellung	1
B: Allgemeines über das Enzym Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E.C. 2.6.1.2.)	1
C: Zum Polymorphismus der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E.C. 2.6.1.2.)	6
D: Ergebnisse zur Populationsgenetik	19
E: Ergebnisse zur Genetik	27
F: Methoden zur Darstellung des Enzym-polymorphismus GPT	31
G: Eigene Untersuchung	35
H: Zusammenfassung	41

Literaturverzeichnis

Anhang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552328_0067

A: Fragestellung

In dieser Arbeit werden alle bisher veröffentlichten Untersuchungen zur Populationsgenetik und Genetik des Enzympolymorphismus Glutamat-Pyruvat-Transaminase tabellarisch zusammengestellt und ihre Ergebnisse diskutiert.

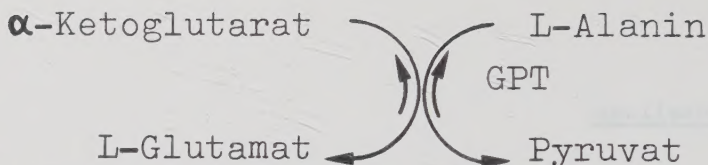
Außerdem wird über eigene Untersuchungen zu diesem Thema berichtet und die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen anderer Untersuchungen verglichen.

B: Allgemeines über das Enzym Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E.C., 2.6.1.2.)

Das Enzym Glutamat-Pyruvat-Transaminase, abgekürzt GPT, existiert im angloamerikanischen Schrifttum unter verschiedenen Synonyma. So findet man in der Literatur Namen wie Alanine-Aminopherase, Glutamic-alanine Transaminase und Alanine-Glutamate Transaminase. Am häufigsten verwandt wird der Name Alanine Aminotransferase, in der deutschen Literatur findet sich in der Regel der Name Glutamat-Pyruvat-Transaminase.

Das Enzym GPT dient der Umsetzung von Aminosäuren in Ketosäuren und umgekehrt; daher erklärt sich seine zentrale Rolle im Zellstoffwechsel.

Es katalysiert folgende Reaktion:



Die Transaminierung wurde zum erstenmal von NEUBAUER (47) und KNOOP (31) zu Beginn unseres Jahrhunderts beschrieben, jedoch erst BRAUNSTEIN und Mitarbeiter (6) verstanden diesen Prozeß als intermolekulare Umsetzung von Aminogruppen (NH_2). Sie prägten die Begriffe "Umaminierung" und "Aminopherase".

Als Coenzyme der GPT fungieren die Vitamine der B_6 -Gruppe, also Pyridoxin, Pyridoxal und Pyridoxamin, bzw. ihre Phosphate, die sich während des Reaktionsablaufes auf Grund des Transportes der Aminogruppen ineinander umwandeln. Diese Hypothese wurde schon von SNELL (66) aufgestellt und konnte durch zahlreiche Versuche belegt werden (SNELL (67), BELLAMY (3), LICHSTEIN (40), AMES (2), BRIN (7)(8), CALDWELL (11)).

Der genaue Mechanismus der Transaminierung ist noch nicht vollständig bekannt, vermutet wird jedoch ein Enzym-Substrat-Komplex in Form einer Schiff'schen Base, an dem sich der Transport der Aminogruppen vollzieht. GREIN (19) errechnete bei schon ziemlich hochwertigen Reinigungen des Enzyms aus Schweineherzen einen Gehalt von 0,9 Mol Coenzym (Pyridoxal-5-Phosphat) pro Mol Enzymprotein bei einem Molekulargewicht von ungefähr 100 000 g, während MATSUZAWA (45) bei verschiedenen Untersuchungen an der kristallisierten und nicht-kristallisierten Form der GPT aus Rattenleberzellen einen PD-5-P-Gehalt von ca. 2 Mol pro Mol Enzymprotein bei einem Molekulargewicht von etwa 114 000 g fand.

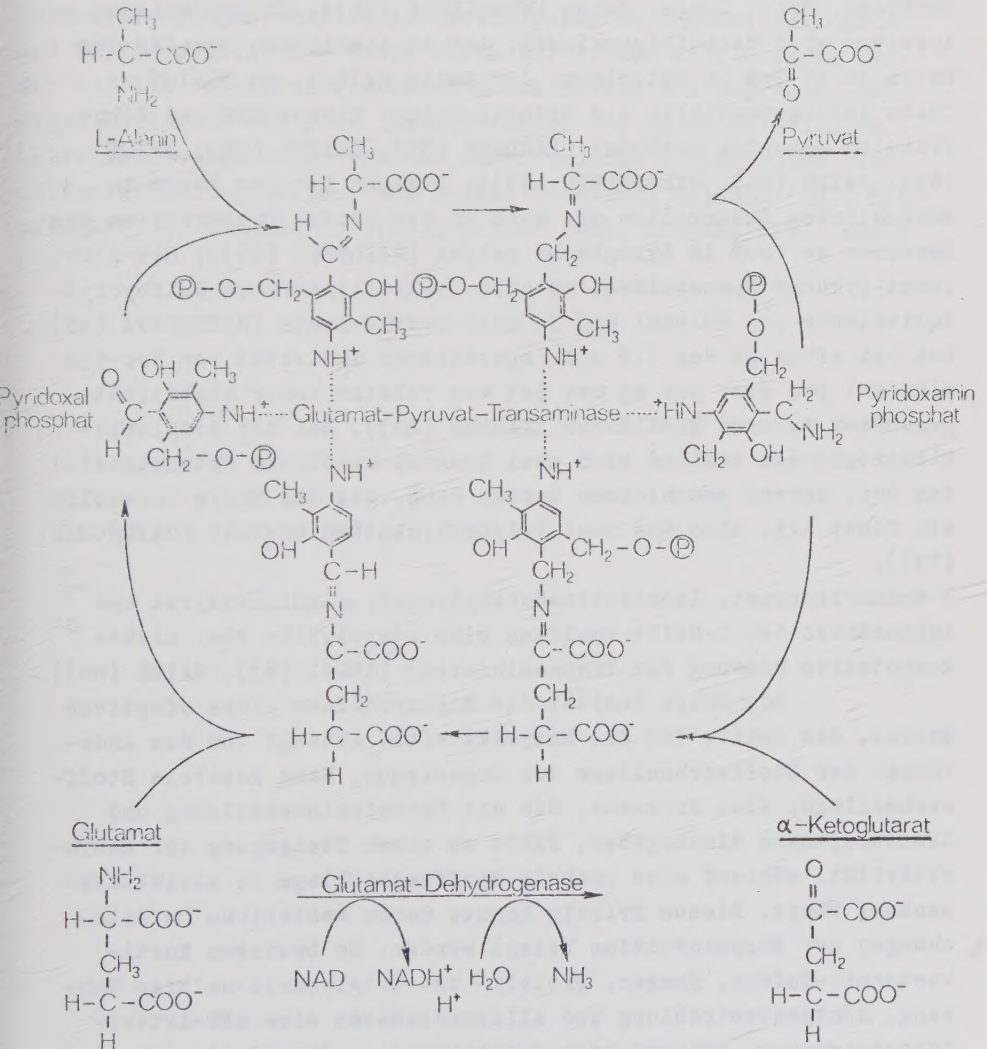


Abb. 1: Transaminierung nach KARLSON (28)

Das Enzym GPT läßt sich in zahlreichen tierischen und menschlichen Geweben sowie in Pflanzen und Mikroorganismen nachweisen (HOOPE-SEYLER (27)). Der Gehalt menschlicher Gewebe an GPT nimmt in folgender Reihenfolge ab: Leber, Niere, Herz, Skelettmuskel, Pankreas, Milz, Lunge, Serum (WROBLESKI (76)). In zahlreichen Arbeiten wird daraufhingewiesen, daß in tierischen Geweben das Enzym zu 65-90% im Zytoplasma der Zelle gelöst, zu 35-10% an feste Zellbestandteile wie Mitochondrien, Mikrosomen und Kernfraktion gebunden vorkommt (LAUDAHN (39), HOPPER (26), SWICK (69), SAIER (60), ZIEGENBEIN (77)). Dagegen ist das Enzym in menschlichen Leberzellen wie auch in den reifen Erythrozyten des Menschen zu 100% im Zytoplasma gelöst (RAPOPORT (56)). Die Glutamamat-Pyruvat-Transaminase enthält 23-30 titrierbare Sulfhydryl-Äquivalente pro Molekül und 34 Halb-Cystin-Reste (MATSUZAWA (45)), hat bei einem pK von 7,3 eine spezifische Aktivität von 500-550 Mikromol pro min. pro mg und ist von relativ hoher Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen (KARMEN (29)). Bei der Acrylamid-Elektrophorese stellen sich zwei langsam wandernde Untereinheiten dar, woraus geschlossen werden kann, daß das Enzym vermutlich ein Dimer ist, also aus zwei Polypeptidketten besteht (GATEHOUSE (17)).

P-Merkuribenzoat, Isonicotinsäurehydrazid, α -Aminobutyrat und Aminosäuren der L-Reihe bewirken eine kompetitive bzw. nicht-kompetitive Hemmung der Transaminierung (SEGAL (63), SAIER (60)).

Das Enzym besitzt die Eigenschaften eines adaptiven Enzyms, das heißt, daß die Enzymaktivität abhängt von den Änderungen der Stoffwechsellage des Organismus. Eine katabole Stoffwechsellage, also Prozesse, die mit Proteineinschmelzung und Gluconeogenese einhergehen, führt zu einer Steigerung der Enzymaktivität, während eine anabole Stoffwechsellage zu Aktivitäts-senkung führt. Dieses Prinzip konnte durch zahlreiche Untersuchungen zur Enzyminduktion belegt werden. So bewirken Kortikosteroid-Zufuhr, Hunger, Protein- und Triglycerid-haltige Nahrung, Röntgenbestrahlung und Alloxandibetes eine GPT-Aktivitätssteigerung, während nach Hepatektomie, während der Schwangerschaft und bei Tumorstadium eine niedrigere Aktivität beobachtet wird (ROSEN (58), HARDING (23)(24), SWICK (69), NICHOL (48)).

Die GPT-Aktivität hat sich als ein sehr gut differenzierendes Kriterium für pathologische Stoffwechselprozesse bewährt. So finden sich gesteigerte S-GPT-Werte bei Patienten mit Erkrankungen des lymphatischen Systems, mit Herzinfarkt und Koronarsklerose, Lebererkrankungen, Karzinom, Rhabdomyosarkom, Muskeldystrophie und Poliomyelitis. Die hohen Werte bei diesen Erkrankungen werden auf die vermehrte Freisetzung des Enzyms aus zugrundegegangenen Zellen in das Blut zurückgeführt. Die unterschiedlichen Aktivitätssteigerungen bei den verschiedenen Erkrankungen sind differentialdiagnostisch von großer Bedeutung (KARMEN (29), WROBLESKI (75), SCHMIDT (61)(62), MERTEN (46), LAUDAHN (39), BRAUN (5)).

C: Zum Polymorphismus der Glutamat-Pyruvat-Transaminase
(E.C., 2.6.1.2.)

Der Begriff "genetischer Polymorphismus", wie er von E. B. FORD definiert wurde, ist relativ neu. Das erste diskontinuierliche menschliche Merkmal jedoch, das wir heute als einen genetischen Polymorphismus ansehen, ist das ABO-Blutgruppensystem, das von LANDSTEINER schon 1900 aufgedeckt wurde. Bedingt durch die Entwicklung zahlreicher neuer chemotechnischer Untersuchungsmethoden, unter denen besondere Bedeutung die Stärkegelelektrophorese (SMITHIES (65)) gewonnen hat, wurden inzwischen die Polymorphismen von elf weiteren Hauptblutgruppensystemen und zahlreichen Serumprotein-, Serumenzym- und Erythrozytenenzymssystemen aufgedeckt.

Im Jahr 1957 gaben gleich zwei Teams unabhängig voneinander, VESELL und BEARN (71) einerseits, WIELAND und PFLEIDERER (74) andererseits die elektrophoretische Aufdeckung des ersten Enzympolymorphismus, den der Lactatdehydrogenase, bekannt. 1961 wurde der erste genetisch gesteuerte Enzympolymorphismus beim Menschen entdeckt. Es handelt sich um den Polymorphismus der Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, den PORTER et al. (54) bei Negern entdeckte.

CHEN und GIBLETT (12) beschrieben als erste den Enzympolymorphismus der löslichen GPT in menschlichen Erythrozyten. Mit Hilfe der Stärkegelelektrophorese und einer enzyspezifischen Färbemethode untersuchten sie die Hämolysate einer größeren Population in Seattle, USA, und fanden drei verschiedene Phänotypen, die sie mit GPT 1, GPT 2-1 und GPT 2 bezeichneten.

In der Elektrophorese wanderten die Banden von GPT 1 6 cm, die von GPT 2 8 cm anodenwärts. Das Muster des Phänotyps GPT 2-1 besteht aus drei Banden, von denen zwei mit den Geschwindigkeiten von GPT 1 bzw. GPT 2 wanderten, während die dritte Bande eine mittlere Geschwindigkeit aufwies.

Die Bande von GPT 1 tritt am deutlichsten in Erscheinung, der Phänotyp GPT 2 dagegen stellt sich nur schwach dar.

In weiteren Untersuchungen entdeckten verschiedene Autoren, zum Teil unabhängig voneinander, auch noch andere GPT-Phänotypen (CHEN (13), SPIELMANN (68), MARTIN (42), OLAISEN (49)(50).

Zur Erklärung dieses Enzypolymorphismus bietet sich folgendes Modell an: Die Genprodukte mehrerer alleler Gene Gpt^1 , Gpt^2 , Gpt^3 , Gpt^4 , Gpt^5 , Gpt^6 und Gpt^7 sowie ein "stummes Allel", Gpt^0 , an einem autosomalen Locus für das Enzym GPT sind dimere Moleküle, die aus identischen Untereinheiten, Polypeptidketten, bestehen. Auf eine so geartete Struktur des Enzymmoleküls weisen auch schon andere Untersuchungen hin (GATEHOUSE (17), MATSUZAWA (45)).

Bei homozygoten Erbmalsträgern erscheint das phänotypische Bild einheitlich, da die beiden Polypeptidketten, aus denen das Molekül besteht, auf Grund ihrer genetischen Determination identisch sind. Bei den heterozygoten Erbmalsträgern haben wir ein dreiteiliges Muster in der Elektrophorese vor uns, da der heterozygote Phänotyp ein hybrides Molekül ist, bei dem die beiden Polypeptidketten unterschiedlich genetisch determiniert sind. Durch einen Überlagerungseffekt der beiden Untereinheiten erscheint dieser Phänotyp elektrophoretisch in drei Banden.

Bedingung für die unterschiedliche Auftrennung der GPT-Phänotypen ist neben chemischer Struktur und Größe des Enzymmoleküls vor allem die unterschiedliche Ladungsdichte der einzelnen Polypeptidketten (s. Abb. 2).

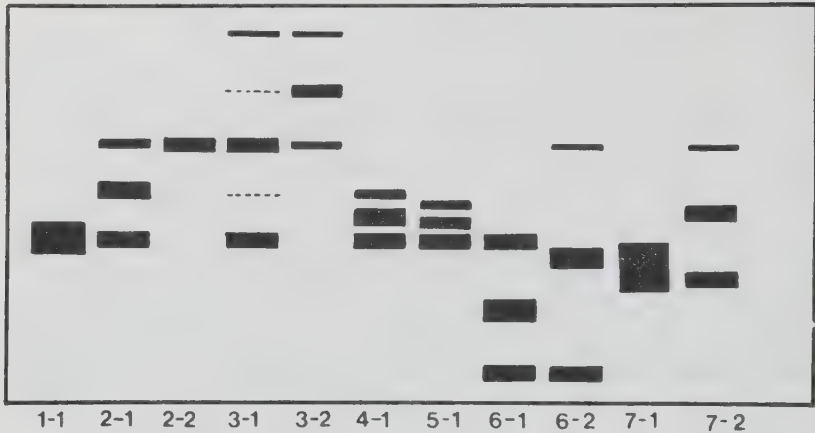


Abb. 2 Diagramm der elektrophoretischen Banden von elf verschiedenen GPT-Phänotypen nach CHEN (13) und OLAISEN (50)

Weiterhin scheint sich das Enzym nicht nur polymorph hinsichtlich der Ladungsdichte seiner Polypeptidketten zu verhalten, sondern auch bezüglich seiner Enzymaktivität (CHEN et al. (13), WELCH (72), OLAISEN (51)(52), KÖMPF (35)(36)). (s. Tab. I und Tab. II)

Schon CHEN (12) bemerkte bei seinen Untersuchungen, daß sich die verschiedenen Phänotypen unterschiedlich stark auf dem Gelblock darstellen ließen, was sich nicht durch einen Mangel der Färbetechnik erklären ließ.

Bei seinen weiteren Untersuchungen konnte er verdeutlichen, daß jedem Phänotyp eine andere Aktivität zugeordnet werden muß.

WELCH (72) stellte folgende Hypothese auf: Die Enzymaktivitäten als quantitative Effekte von zwei Allelen verhalten sich in einfacher Weise additiv, nach dem Prinzip: die Hälfte der Summe der Enzymaktivitäten der Homozygoten ergibt die Enzymaktivität der Heterozygoten (s. Abb. 3).

In einer weiteren Arbeit weisen CHEN et al. (13) daraufhin, daß sich bei der Untersuchung von 275 Hämolysaten die Enzymaktivitäten der einzelnen Phänotypen normal verteilten. Daraus könne man nicht auf eine genetische Determination der Enzymaktivitäten schließen. Jedoch konnten sie als Regel eine dreifach höhere

Enzymaktivität des Gpt¹-Genproduktes gegenüber dem Gpt²-Genprodukt feststellen (s. Abb. 4).

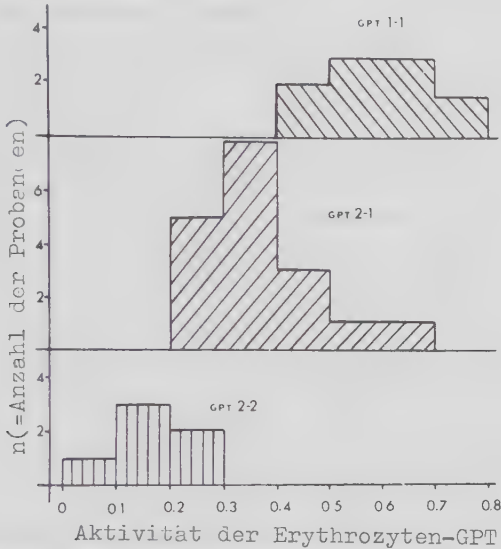


Abb. 3: Die Enzymaktivität bei drei verschiedenen GPT-Phänotypen bei 61 britischen Individuen nach WELCH (72)

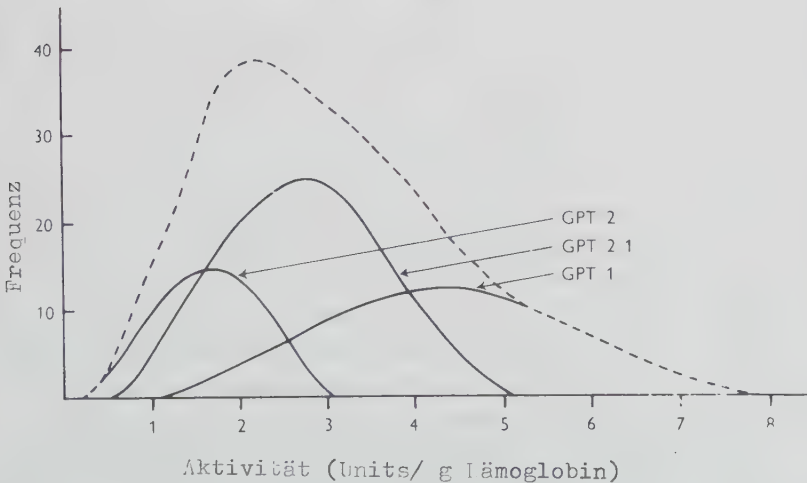


Abb. 4: Die Verteilung der GPT-Enzymaktivitäten bei kaukasischen Blutspendern (gestrichelte Linie) und die Verteilungen der Enzymaktivitäten bei drei verschiedenen GPT Phänotypen nach CHEN et. al. (13).

KÖMPF et al. (35) jedoch fanden bei ihren Untersuchungen der Enzymaktivitäten von GPT-Phänotypen keine normalverteilten, sondern alternierende Variabilitäten der Aktivitäten. Sie legten dar, daß sich die GPT-Phänotypen hinsichtlich ihrer Aktivitäten ganz klar in Untergruppen einteilen ließen: die Homozygoten jeweils in sechs, die Heterozygoten in vier Gruppen. Bei den Homozygoten verteilten sich die Aktivitäten der Gruppen 1, 4 und 6 wie 100 : 50 : 25, und die Aktivitäten der GPT-2-Phänotypen lagen im Durchschnitt immer um 44% niedriger als die der entsprechenden Gruppen der GPT-1-Phänotypen. Die Heterozygoten ließen sich bezüglich ihrer Enzymaktivitäten in vier Gruppen einteilen, die auch in klarem Verhältnis zueinander standen (s. Tab. III - V). Zwei voneinander unabhängige Variabilitäten scheinen also das Muster des genetisch bedingten Enzympolymorphismus zu bestimmen: zunächst die elektrische Ladung des Enzymmoleküls, verbunden mit einer für den Phänotyp spezifischen Enzymaktivität, beides erkennbar an dem elektrophoretischen Bild; zum anderen die Bildung von konstanten, klar zu differenzierenden Verhältnissen der Enzymaktivitäten der einzelnen Phänotypen zueinander.

Besonders auffällig erscheint die Variabilität der Enzymaktivitäten bei den Heterozygoten, Phänotyp GPT 2-1. Der Phänotyp stellt nicht nur bezüglich seiner Ladung, sondern auch bezüglich seiner Enzymaktivität ein "Produkt" aus den Genotypen Gpt^1 und Gpt^2 dar. So fanden KÖMPF et al. (36) in ihrer Arbeit über die Heterozygoten des Enzyms GPT, die sie mit Hilfe der Densitometrie untersuchten, daß sich die Intensitäten der Banden 1 : 2-1 : 2 zueinander verhalten wie 4 : 3 : 2. Diese konstanten Verhältnisse der katalytischen Aktivität wurden bei den Mitgliedern einer Familie gefunden (s. Abb. 5). Abweichend davon wurde bei einer anderen Familie bei mehreren Familienmitgliedern ein Verhältnis der Banden zueinander von fast 1 : 1 : 1 entdeckt, wobei auffällig war, daß bei allen die Aktivität für das Genprodukt von Gpt^1 um 50% vermindert war (s. Abb. 6). In Marburg fand man bei drei Heterozygoten (Mutter mit zwei Kindern) jeweils ein Verhältnis von 1 : 2 : 3 der drei Banden zueinander, wobei das Genprodukt des Allels Gpt^1 bezüglich seiner Enzymaktivität bei allen drei Familienmitgliedern um ca. 83% verringert war. In dieser Familie wurde lan-

ge Zeit ein "stilles" Genprodukt angenommen, da die Banden bei GPT 1 wegen der Schwäche der Enzymaktivität fast nicht zu sehen waren. Erst mit Hilfe der Densitometrie konnte die Enzymaktivität des Gpt¹-Genproduktes geschätzt werden (s. Abb. 7).

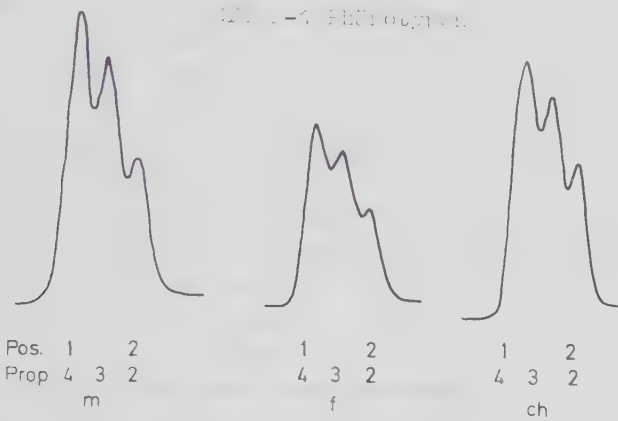


Abb. 5: Densitometrie bei Heterozygoten nach KÖMPF (36)

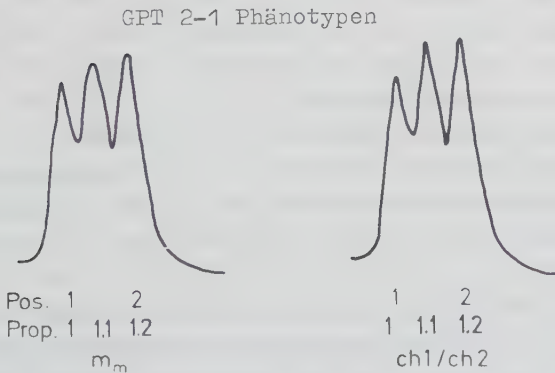


Abb. 6: Densitometrie bei Heterozygoten nach KÖMPF (36)

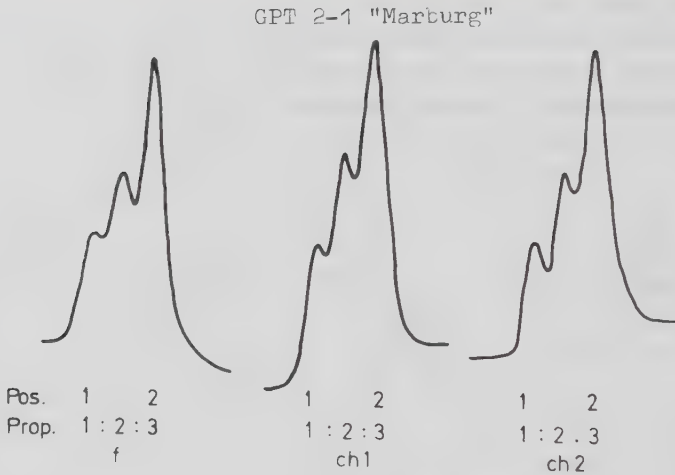


Abb. 7: Densitometrie bei Heterozygoten nach KÖMPF (36)

Die Hypothese, die WELCH (72) über das einfach additive Verhalten der Enzymaktivitäten als Genprodukte von zwei Allelen bei den Heterozygoten aufstellte und auch mathematisch auf Grund der errechneten Mittelwerte für die Enzymaktivitäten der drei häufigen Phänotypen GPT 1, GPT 2-1 und GPT 2 bewies, konnte durch diese Arbeit von KÖMPF (36) mit Hilfe der Densitometrie im Einzelfalle untermauert werden.

An dieser Stelle ist eine Beobachtung von ANGER et al.(1) zu erwähnen, die in der stärkeren Anfärbbarkeit der Isoenzymmuster von 100 Nabelschnurbluten, verglichen mit denen von Erwachsenenbluten, einen Hinweis auf die erhöhte Enzymaktivität im Neugeborenenalter sehen.

CHEN und GIBLETT (12) fanden bei ihren Untersuchungen zur Genetik der GPT, daß der GPT-Locus mit den Loci für die ABO-, MNSS- oder Rh-Blutgruppensysteme, der Haptoglobine oder der Enzyme SEP und PGM nicht gekoppelt sind. OLAISEN (53) errechnete in einer Computeranalyse, daß die Loci für GPT und EBS, Typ Ogna, relativ eng beieinander liegen müssen, bei Männern 3 cM, bei Frauen 8 cM. Dagegen betrug die Distanz des Locus für EBS, Typ

Ogna, zu den Loci für ABO-, Rh-, MNSS-Gm- und Hp-Systeme mehr als 20 cM, für P, Fy, PTC und InV-Systeme mehr als 10 cM. Dieses Ergebnis unterstützt die Aussage von CHEN et al. (12) über die Distanz des GPT-Locus zu den anderen Blutgruppenloci. Für möglich gehalten wird eine Koppelung der Genorte für GPT und GOT.

Interessant sind weiterhin einige Beobachtungen von Enzympolymorphismen in anderen Geweben des Menschen (VAN SOMEREN et al.(70)) und in den Erythrozyten von verschiedenen Primaten (KÖMPF et al. (37)), sowie in verschiedenen Geweben von Mäusen (CHEN et al.(15)). VAN SOMEREN (70) fand bei der Untersuchung von menschlichen Fibroblasten und Leukozyten einen neuen GPT-Phänotyp, der sich elektrophoretisch in fünf Banden aufgegliedert darstellte. Er zog daraus den Schluß, daß das Enzymmolekül, in Analogie zur LDH, eine tetramere Struktur besitzen müsse.

Daraus könne geschlossen werden, daß es, außer den herkömmlichen, bekannten Allelen an einem autosomalen Locus, zwei weitere Loci, Gpt^B und Gpt^C , geben müsse, die die beiden Untereinheiten GPT^B und GPT^C , im Gegensatz zu der erythrozytären Form GPT^A , determinieren.

Aus der Analyse von elektrophoretischen Mustern der LDH und der GPT bei Hybriden läßt sich ableiten, daß die Genorte für LDH A und GPT C sowie diejenigen für LDH B und GPT B eng beieinanderliegen müssen. Die Genorte für LDH A und LDH B liegen vermutlich auf den Chromosomen 11 und 12. Daraus folgert VAN SOMEREN, daß die verschiedenen Genorte für LDH und GPT auf zwei morphologisch ähnlichen Chromosomen liegen, wobei die jeweiligen Genprodukte, Polypeptidketten als Untereinheiten, einander funktionell ähnlich sind und auch zusammen ihre Funktion ausüben können.

KÖMPF et al. (37) fand bei seiner Untersuchung an der cytoplasmatischen GPT aus Primatenerythrozyten eine transspezifische Variabilität, deren Ursachen einerseits in Aktivitätsunterschieden des Enzyms, andererseits in Ladungsunterschieden der Untereinheiten des Enzymmoleküls, den Polypeptidketten zu sehen sind.

Eine sehr geringe Aktivität, weswegen sich auch die Phänotypen elektrophoretisch nicht darstellen ließen, fand sich bei einer Gruppe von Primaten, den Old World Monkeys (Untergruppe Catarrhina); eine Aktivität, die weit über der Aktivität der

menschlichen Erythrozyten-GPT lag, fanden sie bei den Halbaffen (Subordo Prosimiae) und bei den Affen (Infraordo Platyrrhinae) der Neuen Welt (s. Tab. VI).

Neben dem menschlichen Phänotyp GPT 1 (GPT A genannt) entdeckten sie bei den Primaten weitere Phänotypen: GPT ST, GPT BC, GPT CD, GPT D, GPT T, GPT AS und GPT DE. Die Banden GPT B, GPT C, GPT D und GPT E haben eine höhere Wanderungsgeschwindigkeit als GPT A (GPT 1), dagegen laufen GPT S und GPT T in der Elektrophorese langsamer als GPT A (s. Abb. 8).

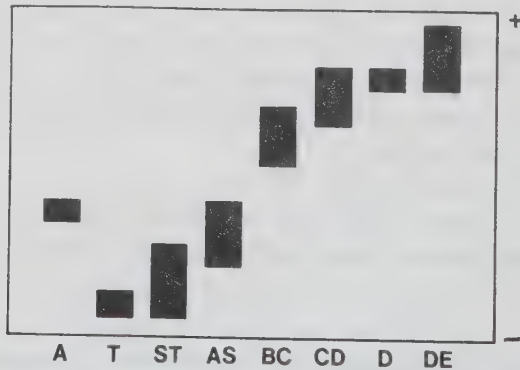


Abb. 8. Einige GPT-Phänotypen bei Primaten. Schematisch nach KÖMPF (37) GPT A: Homo; GPT T: *Tarsius syrichta*; GPT ST: *Perodicticus potto*; GPT AS: *Lemur macaco*; GPT BC: *Pithecia monaca*; GPT CD: *Saimiri sciureus*; GPT D: *Cebus apella*; GPT DE: *Aotes trivirgatus*.

Auf Grund dieser Phänotypen lassen sich neben dem schon vom Menschen her bekannten Allel GPT A sechs weitere Zistrone für das Enzym GPT in Primatenerythrozyten ausmachen: Gpt^S , Gpt^T , Gpt^B , Gpt^C , Gpt^D und Gpt^E (s. Tab. VII). Bei den Breitnasenaffen liegen vier Zistrone, Gpt^B , Gpt^C , Gpt^D und Gpt^E , bei den Halbaffen sechs Zistrone, Gpt^{A-D} , sowie Gpt^S und Gpt^T dem phänotypischen Bild zugrunde. Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das Enzymmolekül der GPT aus Primatenerythrozyten bezüglich seines Polymorphismus genetisch strukturell genauso determiniert zu sein scheint wie die menschliche Erythrozyten-GPT. Das polymorphe Bild der Phänotypen beider Enzyme ergibt sich durch die Variabilitäten

der Enzymaktivität und der Ladungsdichte der Polypeptidketten.

Eine weitere Untersuchung zum GPT-Polymorphismus bei Tieren veröffentlichten CHEN et al. (15). Sie untersuchten 13 Stämme von gewöhnlichen Mäusen (*Mus musculus*) und beschreiben in ihrer Arbeit die elektrophoretische Darstellung des Enzyms aus dem Herzmuskel, die Verteilung der Enzymaktivitäten in verschiedenen Geweben sowie den Verlauf der Enzymaktivitäten über mehrere Wochen.

Bei der elektrophoretischen Darstellung der GPT, gewonnen aus dem Herzmuskel der Mäuse, fanden die Autoren zwei Phänotypen, die sie mit GPT-1 A und GPT-1 B bezeichneten. Beide Phänotypen enthalten ein fünfteiliges Enzymmuster: vier stark anfärbbare Banden sowie eine schwächere, die am schnellsten wandert. Die Banden von GPT-1 A wandern etwas schneller als die von GPT-1 B (s. Abb. 9).

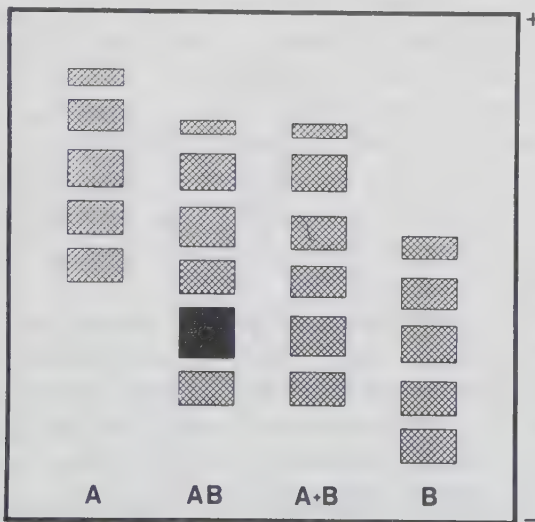


Abb. 9: GPT-Phänotypen bei *Mus musculus* (schematisch nach CHEN (15))

Daraus schließen die Autoren, daß für das Enzym GPT ein autosom-

maler Locus mit zwei kodominanten Allelen existiert. Sie bezeichnen den Genort mit Gpt-1, die Allele mit Gpt-1^a und Gpt-1^b.

Bei den 18 untersuchten Stämmen fanden sie 16 mit dem Typ GPT-1 A und zwei mit dem Typ GPT-1 B. Bei der Kreuzung von zwei Stämmen mit Typ A bzw. Typ B erhielten sie bei der F₁-Generation einen heterozygoten Phänotyp, GPT-1 AB, wobei sich keine Abweichung von der MENDEL'schen Erbgregel ergab. Der Typ AB, als genetisches Produkt der Allele Gpt-1^a und Gpt-1^b, besteht aus sechs Banden (s. Abb. 9) in der Elektrophorese. Eine Mischung der Extrakte mit Typ A und B zu gleichen Anteilen ergab einen Typ A+B (s. Abb. 9), der sich vom Typ AB durch eine schwächere Anfärbbarkeit der zweitlangsamsten Bande abgrenzen ließ.

Bei der Rückkreuzung der F₁-Generation mit der Elterngeneration, Typ A, ergab sich, wie zu erwarten war, ein Verhältnis von Typ A zu Typ AB von 1 : 1 (Tab. VIII).

Bei der Untersuchung der GPT-Enzymaktivität in 11 Geweben der Maus fanden die Autoren bei abfallender Aktivität folgende Aktivitätsverteilung: Leber » Herz = Magen = Darm = Muskel = Haut » Lunge = Niere » Pankreas = Milz » Erythrozyten.

Bei der Messung der Leberenzymaktivität bei 23 reifen Mäusen im Alter von 8 - 52 Wochen sowie bei jungen Mäusen im Alter von 5 - 26 Tagen fanden sich mittlere Werte von 302 ± 7 Units/g Protein bei den erwachsenen, 10 Units/g Protein bei den jungen Mäusen. Zwischen dem 12. und 18. Tag konnte ein starker Anstieg der Enzymaktivität beobachtet werden (s. Abb. 10).

Sie sehen einen kausalen Zusammenhang zwischen diesem starken Enzymanstieg und der in dieser Zeit stattfindenden Entwöhnung. Die geringe Enzymaktivität im Neugeborenenalter reiche zur Erhaltung der normalen Stoffwechselprozesse nicht aus und werde durch die mütterliche Nahrung kompensiert. In und nach der Zeit übernehme die Leber in zunehmendem Maße durch gesteigerte GPT-Produktion diese Funktion.

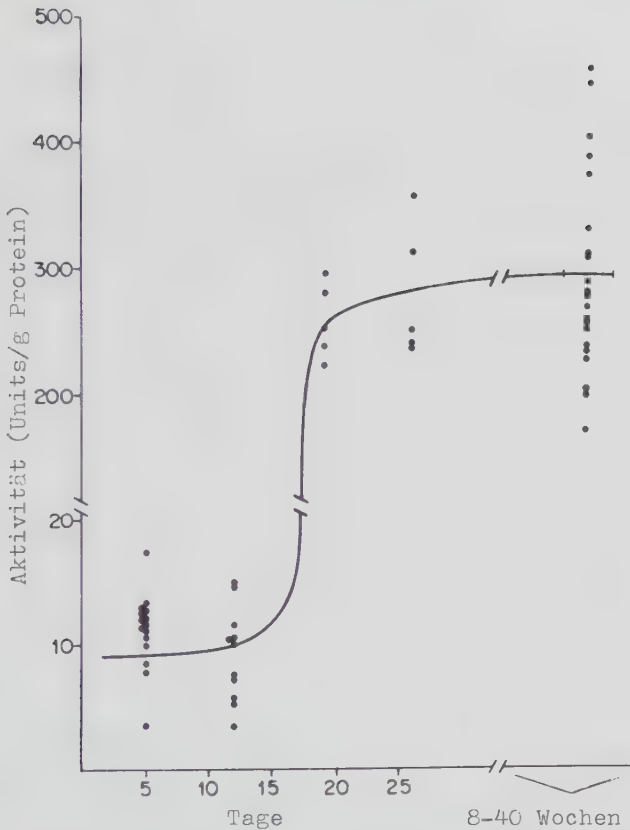


Abb. 10: Postnataler Verlauf der Enzymaktivität bei Mäusen nach CHEN (15)

Zusammenfassend führen die Autoren zum GPT-Polymorphismus aus, der Erbgang sei autosomal, kodominant, die Determination des Enzymproteinmoleküls werde durch ein einziges Gen bedingt; das Auftreten von mehreren Banden in einem homozygoten Phänotyp sei ein epigenetisches Phänomen, im Gegensatz zum Menschen, bei dem nur eine Bande den homozygoten Phänotyp der GPT aus Erythrozyten charakterisiert. Der heterozygote Phänotyp AB enthalte, gene-

tisch bedingt, die Typen A und B. Möglicherweise komme die stärkere Anfärbbarkeit der zweitlangsamsten Bande dieses Phänotyps durch eine Überlagerung der zweitlangsamsten Bande von Typ B mit dem Hybrid AB zustande. Eine getrennte Darstellung dieser beiden Komponenten wurde, bisher erfolglos, versucht.

Dieser genetisch gesteuerte GPT-Polymorphismus finde sich sicherlich nicht nur im Rahmen von Laboratoriumsversuchen mit entsprechend gezüchteten Versuchstieren, sondern auch allgemein in der Natur, wo sich gerade der heterozygote Phänotyp häufiger antreffen lassen müsse.

D: Ergebnisse zur Populationsgenetik (s. Tab. IX - XV)

In der Literatur finden sich zahlreiche Untersuchungen an allen ethnischen Gruppen, die Daten zur Populationsgenetik des Enzym-polymorphismus der Glutamat-Pyruvat-Transaminase liefern.

Aus der Häufigkeit der GPT-Phänotypen wurden die Genfrequenzen für Gpt^1 , Gpt^2 , Gpt^3 , Gpt^4 , Gpt^5 , Gpt^6 und das "stumme Allel", Gpt^0 errechnet. In einigen Arbeiten finden sich Angaben hinsichtlich der Übereinstimmungen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten unter dem Gesichtspunkt des HARDY-WEINBERG-Gleichgewichtes. In der Regel ergaben sich gute Übereinstimmungen. CHEN und GIBLETT (12) berichten in ihrer Arbeit über ihre Untersuchungen an 253 nicht verwandten, gesunden Blutspendern aus Seattle, USA, mit kaukasischer Herkunft und errechneten für Gpt^1 eine Genfrequenz von 0.496. In einer weiteren Untersuchung (13) fanden sie dagegen bei einer größeren Population eine Gpt^1 -Frequenz von 0.523, bei 98 Griechen sogar eine Frequenz von 0.566. Die Übereinstimmung der beobachteten mit den erwarteten Werten wird als gut bezeichnet.

Entsprechend fand WELCH (72) bei seiner Untersuchung an 268 Briten eine Gpt^1 -Genfrequenz von 0.528.

Aus Norwegen liegt eine Untersuchung von OLAISEN (49) an 400 Blutspendern kaukasischer Herkunft vor, bei der eine Gpt^1 -Frequenz von 0.55 errechnet wurde.

Aus der BRD liegen zahlreiche Untersuchungen zur Populationsgenetik des Enzympolymorphismus GPT vor.

Aus Norddeutschland berichten gleich vier Autoren über populationsgenetische Studien im GPT-System: BRINKMANN (9) untersuchte 2026 Blutspender aus Hamburg ($Gpt^1 = 0,531$). BENKMANN (4), ANGER et al. (1) und SETH (64) fanden bei kleineren Untersuchungen Werte für Gpt^1 -Frequenzen von 0.507 bzw. 0.508 bzw. 0.519.

In Berlin-West untersuchten MARTIN (42)(43) in zwei Serien, RADAM (55) in einer Arbeit die GPT-Genverteilung in der West-

Berliner Bevölkerung und kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen: MARTIN errechnete eine Genfrequenz für Gpt^1 von 0.54 bzw. 0.512 in seiner zweiten Untersuchung, RADAM dagegen gibt einen Wert von 0.481 für die Gpt^1 -Frequenz an.

KÖMPF (33), der als erster in der BRD eine Untersuchung zu Genfrequenzen im GPT-System veröffentlichte, fand bei 86 Probanden aus Süd-West-Deutschland eine Genfrequenz für Gpt^1 von 0.54. Aus Süddeutschland, resp. Nordbayern berichten zwei Autoren über ihre Frequenzanalysen. Für Gpt^1 errechnete GUSSMANN (20)(21) Werte von 0.512 bzw. 0.5041; WIEBECKE (73) untersuchte die Hämolysate von 2000 Blutspendern aus Nordbayern und fand eine GPT^1 -Frequenz von 0.5513. HELLENBROICH (25) veröffentlichte GPT-Frequenzanalysen aus Westdeutschland (Gpt^1 : 0.5479), aus Hessen-Süd berichten SPIELMANN und Mitarbeiter (68) von einer umfangreichen Untersuchung an 4208 Probanden, bei der sie eine Gpt^1 -Genfrequenz von 0.5228 errechneten.

Einen relativ niedrigen Wert für die Frequenz des Gens Gpt^1 fanden RUNDLE et al. (59) bei ihrer Untersuchung an 54 Erwachsenen mit tuberöser Sklerose.

Neben anderen Untersuchungen hinsichtlich Blutgruppen- und Serum-enzymssystemen bestimmten sie bei 47 Probanden die Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und fanden für Gpt^1 eine Genfrequenz von 0.414. Die Kontrollgruppe mit 181 Probanden wies eine Gpt^1 -Frequenz von 0.46 auf, so daß keine signifikante Abweichung, die durch Krankheit bedingt sein könnte, festzustellen war.

Interessant ist das Ergebnis einer Untersuchung von LAHAV (38) an fünf verschiedenen Populationen in Israel. Für die Gruppe der ASHKENAZY-Juden, die europäischer Herkunft sind, fand sich ein relativ hoher Wert für die Gpt^1 -Frequenz, nämlich 0.5995.

BRINKMANN et al. (10) veröffentlichte eine Untersuchung an Gastarbeitern aus dem Mittelmeerraum. Unter den Italienern ($n=205$), die vorwiegend aus Mittel- und Süd-Italien stammten, verteilte sich das Gen Gpt^1 mit einer Frequenz von 0.55, bei den Spaniern fand sich eine Frequenz von 0.51 ($n=184$), und bei den Türken ($n=213$) eine von 0.54. Die beiden letztgenannten Gruppen stammten aus unterschiedlichen Teilen ihres Landes.

Jedoch ergab ein statistischer Vergleich mit populationsgeneti-

schen Ergebnissen aus der BRD, (Berlin-Tübingen versus Berlin-Italiener), daß es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Genfrequenzen der einzelnen Populationen gibt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es sich bei dem GPT-Poly-morphismus um den ersten Enzypolymorphismus handelt, der die beiden dem Erbgangmodell zugrundeliegenden Allele Gpt^1 und Gpt^2 in der europäischen Rasse in fast gleicher Häufigkeit aufweist.

Wie aus populationsgenetischen Untersuchungen an der negriden Rasse hervorgeht, unterscheiden sich hier die Genfrequenzen der beiden Allele Gpt^1 und Gpt^2 ganz erheblich.

CHEN et al. (12)(13) untersuchten 220 Afroamerikaner und errechneten eine Gpt^1 -Frequenz von 0.814. Außerdem wird über Untersuchungen an Afrikanern aus dem Kongo (Gpt^1 : 0.841), aus Kenia (Gpt^1 : 0.857) und aus Mozambique (Gpt^1 : 0.872) berichtet.

WELCH (72) untersuchte die Blutproben von 76 Negeren aus Zambia und errechnete eine Genhäufigkeit für Gpt^1 von 0.921, der höchste Wert, der bisher bei der negriden Rasse gefunden wurde.

LAHAV (38) untersuchte unter anderem in Israel Juden, die aus dem Yemen und Nord-Afrika stammen. Er fand für das Allel Gpt^1 eine Genfrequenz von 0.7263 (Yemen) und 0.671 (Nord-Afrika). Er verglich die von ihm gefundenen Werte mit denen von CHEN et al. (13) gefundenen für die negride Population und wies daraufhin, daß die Gpt^1 -Frequenzen bei den Juden yemenitischer und nordafrikanischer Herkunft nur wenig unter denen von CHEN et al. (13) für die negride Population errechneten Werten liegen. Da sich jedoch aus anderen populationsgenetischen Untersuchungen heraus kein Anhaltspunkt für einen entscheidenden Einfluß negrider Gene in der nordafrikanischen und yemenitischen jüdischen Population ergibt, zieht LAHAV den Schluß, daß ein noch unbekannter Faktor selektiver Art auf dem afrikanischen Kontinent und in Süd-West-Arabien die niedrige Gpt^2 -Frequenz bei den genannten Populationen bedingt.

Ergebnisse zur Populationsgenetik der GPT bei der mongoloiden Rasse liegen in drei Untersuchungen von CHEN et al. (12)(13)(14) vor. Bei 215 amerikanischen Blutspendern orientalischer Herkunft fanden sie eine Gpt^1 -Frequenz von 0.598, bei 247 asiatischen Pro-

banden eine von 0.591. Bei dieser Stichprobe lagen die errechneten Werte für die Genfrequenzen nicht innerhalb des HARDY-WEINBERG-Gleichgewichts, was auf die nicht immer ganz eindeutig bestimmbare Herkunft der orientalischen Blutspender (Seattle, USA) zurückzuführen sei.

Bei einer Stichprobe von 160 Einwohnern, vermutlich südostchinesischer Herkunft, auf Taiwan fand CHEN (14) eine Gpt¹-Frequenz von 0.51.

An dieser Stelle ist die Arbeit von OLAISEN (49) über den GPT-Polymorphismus bei norwegischen Lappen zu erwähnen. OLAISEN fand bei seinen Untersuchungen an dieser Bevölkerungsgruppe eine Gpt¹-Frequenz von 0.61, die entschieden höher als die Werte bei der norwegischen Bevölkerungsgruppe kaukasischer Herkunft liegt, aber mit den von CHEN (13) errechneten Werten für die asiatische Rasse vergleichbar ist. Dieses Faktum zieht OLAISEN zur Unterstützung der Theorie, daß die Lappen zumindest zum Teil asiatischen Ursprungs seien, heran.

McALPINE et al. (41) untersuchten eine kleine, isoliert lebende Population von kanadischen Eskimos hinsichtlich fast aller Blutgruppen- und Serumenzymssysteme. Unter anderem untersuchten sie auch die Häufigkeitsverteilung von GPT-Phänotypen in dieser Population und errechneten für die Gpt¹-Genfrequenz einen Wert von 0.62 ± 0.02 , der den von CHEN et al. (13) und OLAISEN (49) für die asiatische Rasse bzw. norwegischen Lappen errechneten Werten vergleichbar ist.

In der oben zitierten Arbeit von CHEN (13) finden sich auch Ergebnisse von Untersuchungen an kleineren Stichproben von amerikanischen Indianern (Gpt¹: 0.543-0.596) und Gruppen pazifischer Herkunft (Gpt¹: 0.295, 0.608).

Die hier zusammengestellten Ergebnisse populationsgenetischer Untersuchungen zum Enzympolymorphismus der GPT an verschiedenen ethnischen Gruppen zeigen auf, daß die Gpt¹-Frequenz unter den Individuen afrikanischer Herkunft eindeutig über derjenigen anderer ethnischer Gruppen liegt. Wie bei allen ähnlich strukturierten polymorphen Systemen ist die Ursache für diese Genver-

teilung völlig unbekannt. Interessant für die mögliche Lösung dieses Problems scheint jedoch die Tatsache zu sein, daß das Enzym GPT stark physiologische und pathologische Stoffwechselvorgänge adaptiert. Daher wäre es denkbar, daß Umwelteinflüsse, die für die verschiedenen geographischen Regionen spezifisch sind, einen Einfluß auf die geographische Verteilung der Gene für das Enzym GPT ausüben.

CHEN et al. (13) wiesen als erste auf die Existenz seltener Allele hin. Bei 5 von 528 Blutspendern aus Seattle, USA, kaukasischer Herkunft fanden sie in der Elektrophorese Banden, die sie mit GPT 3-1 und GPT 3-2 bezeichneten. Diese beiden neuen Phänotypen stellen also die Genprodukte der Allele Gpt^1 und Gpt^3 bzw. Gpt^2 und Gpt^3 dar. Das dreiteilige Enzymmuster setzt sich aus jeweils einer Untereinheit des Genprodukts des Allels Gpt^1 bzw. Gpt^2 und einer schneller wandernden Komponente als Produkt des Allels Gpt^3 zusammen. Die von CHEN gefundene Genfrequenz von 0.005 für Gpt^3 bei den Kaukasiern liegt in derselben Größenordnung wie die Werte für die Gpt^3 -Frequenz von GUSSMANN (21) (0.0035), von MARTIN (42) (0.004) und von SPIELMANN (68) (0.0035) sowie von REXRODT (57) (0.0039). WIEBECKE et al. (73) bestimmten eine Gpt^3 -Frequenz von 0.002, ANGER et al. (1) eine von 0.0034 und HÄNSEL (22) eine von 0.0026. Bis jetzt wurden in Veröffentlichungen noch keine Angaben über das Auftreten von homozygoten Erbmalssträgern mit dem Phänotyp GPT 3 gemacht.

Bei fremdrassischen Populationen wurden weitere seltene Varianten entdeckt, die bei der europiden Rasse bisher noch nicht beobachtet werden konnten (CHEN et al. (13)). Drei von 220 Afro-Amerikanern wiesen GPT-Phänotypen auf, die von CHEN mit GPT 4-1 bezeichnet wurden. Damit scheint ein weiteres Allel, Gpt^4 , auf demselben autosomalen Locus für GPT zu liegen. Die errechnete Genfrequenz hat einen Wert von 0.007. Das elektrophoretische Bild zeigt eine Bande, die dem Phänotyp GPT 1 zuzuordnen ist, und zwei etwas schneller laufende Banden.

Weiterhin wurden in einer großen Eskimofamilie der Phänotyp

GPT 5-1, dessen Banden recht eng beieinanderliegen, und der nur durch spezielle Nachbehandlungsmethoden von dem Phänotyp GPT 4-1 unterscheidbar gemacht werden kann, entdeckt. Die Vererbung des Phänotyps GPT 5-1 spricht für die Existenz des Allels Gpt^5 , das sich bei den heterozygoten Erbmalsträgern mit dem Allel Gpt^1 kombiniert. Der Phänotyp GPT 5-1 fand sich auch bei der oben bereits erwähnten Untersuchung von McALPINE et al. (41), dreimal bei 142 untersuchten Personen aus der Bevölkerungsgruppe der kanadischen Eskimos. Die errechnete Genfrequenz betrug 0.01 ± 0.004 .

Die Phänotypen GPT 6-1 und GPT 6-2 wurden bei vier Blutproben aus Neu-Guinea und den Philippinen beobachtet. Die elektrophoretischen Banden sind eindeutig unterscheidbar, ihnen liegen die Genprodukte der Allele Gpt^1 bzw. Gpt^2 zugrunde, die sich mit einem weiteren Allel auf demselben Locus, Gpt^6 , kombinieren. Die Polypeptidketten, deren Struktur und Ladungsdichte von dem Allel Gpt^6 bestimmt werden, zeigen eine geringere Wanderungsgeschwindigkeit als die Genprodukte der übrigen Allele. Die Genfrequenz für das Allel Gpt^6 liegt bei den Philippinen bei 0.007 , während bei den Blutproben aus Neu-Guinea eine Genfrequenz von 0.011 gefunden wurde. Bei der Bewertung dieser Frequenzen ist die geringe Stichprobengröße zu beachten.

OLAISEN (50) entdeckte bei der Untersuchung einer norwegischen Familie, deren Mitglieder an Phenylketonurie litten, zwei neue GPT-Phänotypen, die er mit GPT 7-1 und GPT 7-2 bezeichnete. Sie stellen Genprodukte der schon bekannten Allele Gpt^1 und Gpt^2 mit einem bisher unbekannten Gen, Gpt^7 genannt, dar. Der phänotypische Anteil des Allels Gpt^7 an diesen Genprodukten zeigt eine geringere Wanderungsgeschwindigkeit in der Elektrophorese als die GPT 1-Phänotypen, jedoch eine höhere als die GPT 6-1 und GPT 6-2-Phänotypen. Eine Verwechslung der GPT 1-Phänotypen mit den GPT 7-1-Phänotypen erscheint leicht möglich, wie Abbildung 2 zeigt. Über Genfrequenzen kann noch keine Aussage gemacht werden, da bisher in keiner anderen populationsgenetischen Studie diese Phänotypen beobachtet werden konnten.

Außerdem liegt die Frage nahe, inwiefern das Auftreten dieses neuen Phänotypen mit dem Vorkommen der autosomal rezessiv vererb-
baren Erkrankung Phenylketonurie zusammenhängt. So wäre es in-
teressant zu wissen, wie sich die heterozygoten Phänotypen auf
die heterozygoten und homozygoten Erbmalssträger der Phenylke-
tonurie verteilen. In diesem Zusammenhang sei auf eine andere
Arbeit von OLAISEN (52) verwiesen, der ein Zusammentreffen von
einer bestimmten Häufigkeitsverteilung von GPT-Phänotypen und
dem Auftreten einer vererb-
baren Erkrankung entdeckte. Seine Un-
tersuchung erstreckt sich auf eine Familie mit 249 Individuen,
von denen 71 an der autosomal dominant vererb-
baren Hautkrankheit
Epidermiolysis Bullosa Simplex, Typ Ogna, erkrankt waren. Er kam
zu dem Ergebnis, daß die Frauen mit EBS, Typ Ogna, eine signifi-
kant größere Häufigkeit an GPT 1- und GPT 2-1-Phänotypen aufwie-
sen, als er der durchschnittlichen Häufigkeit bei kaukasischen
Populationen entsprach, d. h. diese Frauen besaßen eine höhere
Gpt¹-Frequenz. Der Nachweis einer engen Nachbarschaft der Loci
für EBS, Typ Ogna und GPT, den OLAISEN in dieser und einer weite-
ren Arbeit (s. o. S. 12) erbrachte, erscheint zur Erklärung die-
ses Phänomens nicht ausreichend.

Bei der Untersuchung einer Familie mit Epidermiolysis Bullosa
Hereditaria, und zwar der autosomal rezessiv vererb-
baren Form, fand OLAISEN (51) einen Fall von entgegengesetzter Homozygotie.
Der Vater trug den Phänotyp GPT 1, die Mutter GPT 2 und der Sohn
ebenfalls GPT 1. Illegitimität konnte ausgeschlossen werden. Ein
weiterer Sohn besaß ebenfalls den Phänotyp GPT 1, während alle
übrigen Geschwister unauffällig waren. Blutproben von allen Fa-
milienmitgliedern wurden, sofern erreichbar, untersucht (vier
Generationen) und weitere fünf Fälle von entgegengesetzter Homo-
zygotie konnten aufgedeckt werden. Zur Erklärung dieses Phäno-
mens wurde ein "stummes" Allel, Gpt⁰, angenommen. Bei der Elek-
trophorese zeigt sich nun, daß die Familienmitglieder, denen auf
Grund der entgegengesetzten Reinerbigkeit ein "stummes" Allel zuge-
sprochen wurde, eine schwächere Anfärbbarkeit bei gleicher Wande-
rungsgeschwindigkeit ihrer Phänotypen aufwiesen. Die Bestimmung
der Enzymaktivitäten dieser "Homozygoten" führte zu Werten, die

weit unter den Werten der normalen Homozygoten lagen. Die Aktivität betrug ca. 50-60% der normalen Homozygoten (s. Tab. II).

In diesem Zusammenhang ist eine weitere Untersuchung (SPIELMANN (68)) erwähnenswert, in der ebenfalls auf die Existenz eines "stummen" Allels verwiesen wird. Im Rahmen einer Familienuntersuchung konnte eine zunächst als entgegengesetzte Homozygotie imponierende Mutter-Kind-Diskrepanz durch die Annahme eines "stummen" Allels, Gpt^0 , abgeklärt werden.

Unter dieser Bedingung, der Existenz eines "stummen" Allels Gpt^0 , besteht hinsichtlich aller bisher vorliegenden Frequenzanalysen die Möglichkeit, daß in diese Genfrequenzen für Gpt^1 und Gpt^2 das "stumme" Allel Gpt^0 als unerkannter Faktor miteinfließt.

Untersuchungen zur Berechnung der Gpt^0 -Frequenz liegen in veröffentlichter Form bisher noch nicht vor, jedoch zitiert SPIELMANN (68) eine noch nicht abgeschlossene Studie zu diesem Thema. Auf Grund der im Rahmen dieser Untersuchung gewonnenen Ergebnisse scheint die Genfrequenz für Gpt^0 zwischen 0.015 und 0.03 zu liegen.

In diesem Rahmen erscheinen densitometrische Untersuchungen zur Erkennung und Differenzierung der Phänotypen (GPT 1/ GPT 1-o, GPT 2/ GPT 2-o) sinnvoll.

An dieser Stelle sei noch einmal auf die oben zitierte densitometrische Untersuchung von KÖMPF (36) verwiesen. Die Variante "GPT Marburg" wurde zunächst für das Genprodukt eines "stummen" Allels gehalten, bis man mit Hilfe der Densitometrie doch eine geringe Enzymaktivität des Gpt^1 -Genproduktes feststellen konnte, während sich in der Elektrophorese nur der Phänotyp GPT 2 darstellte. Somit kann die Existenz eines "stummen" Allels nicht unbedingt als bewiesen gelten, wenn es gelingt, mit Hilfe anderer Untersuchungsmethoden (zunächst nur im Einzelfalle) einen hinsichtlich seiner Primärstruktur normalen heterozygoten GPT-Phänotyp darzustellen, der allerdings hinsichtlich seiner Enzymaktivität sich gegenüber den normalen Heterozygoten genau entgegengesetzt verhält (vergl. Abb. 5 und Abb. 7, S.11 und 12).

E: Ergebnisse zur Genetik

CHEN et al. (12)(13) stellten in ihren Arbeiten anhand von Stammbäumen, die sie auf Grund ihrer umfangreichen Familienuntersuchungen zur Sicherung des Erbganges des Enzympolymorphismus GPT rekonstruieren konnten, die Vererbung von Gpt¹, Gpt² und Gpt³ sowie bei einer großen Eskimofamilie die Vererbung von Gpt⁵ dar (s. Abb. 11 und Abb. 12).

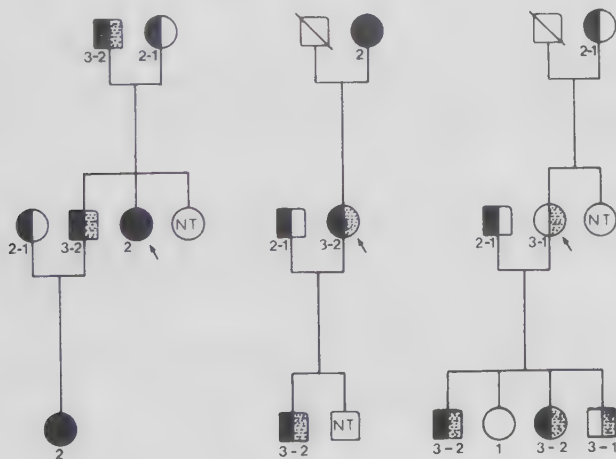


Abb. 11: Drei Stammbäume, die die Vererbung der Allele Gpt¹, Gpt² und Gpt³ zeigen (nach CHEN (13)).

Diagonale: tot, NT: nicht getestet. Pfeil: Proband.

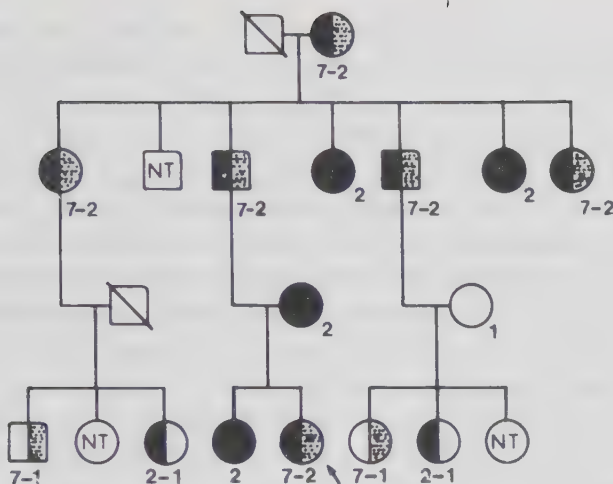


Abb. 13: Vererbung der Allele Gpt^1 (weiß), Gpt^2 (schwarz) und Gpt^7 (gepunktet) (nach OLAISEN (50)).
NT: nicht getestet. Diagonale: tot. Pfeil: Proband.

Aus dem Stammbaum einer weiteren von OLAISEN (51) untersuchten norwegischen Großfamilie konnte die Vererbung des "stummen" Allels Gpt^0 dargestellt werden (s. Abb. 14).

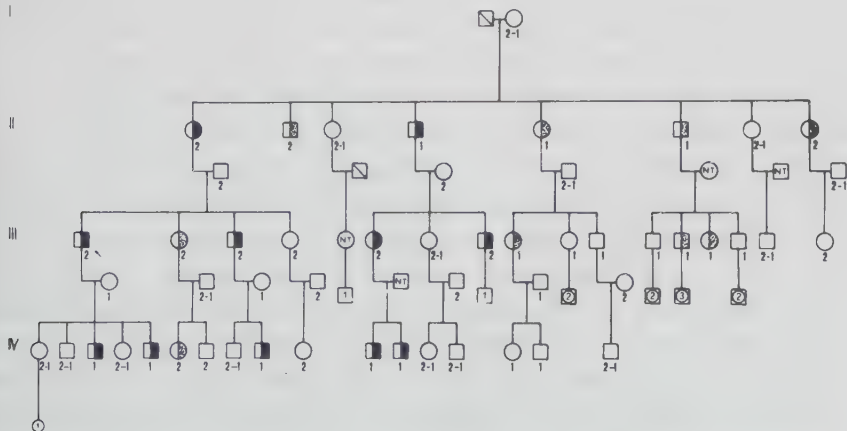


Abb. 14: Vererbung des "stummen" Allels Gpt^0 in einer Familie mit EBS. Symbol: halbschwarz: Gpt^0 -Heterozygot, halbgepunktet: wahrscheinlich Gpt^0 -Heterozygot (nach OLAISEN (51)).
NT: nicht getestet. Diagonale: tot. Pfeil: Proband.

In der Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten, die über die zur Sicherung des Erbganges bei der europiden Rasse angestellten Familienuntersuchungen berichten (KÖMPF (32), WELCH (72), SPIELMANN (63), CHEN (13), ANGER (1), SETH (64), REXRODT (57) s. Tab. XVI)

Es wurden in keiner Untersuchung Abweichungen von der Erbregel festgestellt. Die Beobachtungs- und Erwartungswerte stimmen gut überein. Somit scheint das GPT-System unter den üblichen Bedingungen geeignet, in das Vaterschaftsgutachten aufgenommen zu werden.

F: Methoden zur Darstellung des Enzympolymorphismus GPT

Zur Differenzierung und Darstellung von Isoenzymen spielten früher biochemische Gesichtspunkte wie die Michaeliskonstante, die Aktivierbarkeit der einzelnen Isoenzyme durch Ionen und die Hitzeinaktivierung, sowie die Säulenchromatographie und die Gel-filtration eine entscheidende Rolle. 1955 führte SMITHIES (65) die Stärkegelelektrophorese ein, die auf folgendem Prinzip beruht: das System besteht aus einem Trägermedium und der Pufferlösung. Als Trägermedium dient partiell hydrolysierte Kartoffelstärke, deren Gel eine poröse Struktur aufweist. Die wesentliche Eigenschaft der Pufferlösung ist ihr pH, der über- bzw. unterhalb des isoelektrischen Punktes des zu untersuchenden Enzyms liegen muß, damit eine elektrophoretische Auftrennung des Enzyms erfolgen kann.

Die Enzyme sind Eiweißmoleküle, die sich durch ihre spezifischen ionisierten Amino- und Carbonylgruppen unterscheiden. Diese Enzymmoleküle werden in diesem oben beschriebenen System einer elektrischen Spannung ausgesetzt, die eine Wanderung der Moleküle in dem Trägermedium in Verbindung mit den Ionen der Pufferlösung von der Kathode zur Anode bewirkt. Die Wanderungsgeschwindigkeit der Moleküle und damit die Auftrennung der einzelnen Isoenzyme wird durch die Höhe des Stroms und die Ionenstärke der Pufferlösung, die beide Ursache für eine zu große Hitzeentwicklung und damit für eine Hitzedenaturierung der Eiweißmoleküle sein können, sowie durch die als Filter für die einzelnen Moleküle wirkende, poröse Struktur des Trärgels bedingt. Daher stehen bei der Durchführung der Stärkegelelektrophorese die Konstanthaltung der Temperatur, in der Regel um $4-5^{\circ}\text{C}$, um einer Austrocknung des Gels während der Versuchszeit entgegenzuwirken, sowie die korrekte Zubereitung des Trärgels im Vordergrund.

Mit Hilfe dieser Methode wurden im Laufe der Jahre zahlreiche Enzympolymorphismen entdeckt und dargestellt. Auch CHEN und

GIBLETT (12) waren auf Grund dieses methodischen Prinzips in der Lage, den Enzym polymorphismus GPT aufzudecken und erfolgreich zu untersuchen. Sie verwandten die vertikale Stärkegelelektrophorese (4°C , 8V/cm/18 Std. , $0,1\text{ M Tris-citrat-Puffer}$, $\text{pH } 7,5$) zur Auftrennung der einzelnen Isoenzyme, während in der BRD die horizontale Stärkegelelektrophorese ausschließliche Anwendung fand.

Der Nachweis der Enzymproteine auf dem Trägergel erfolgt nach den Regeln der klinischen Chemie.

CHEN und GIBLETT (12) liefern in ihrer Arbeit eine Beschreibung des von ihnen angewandten Färbevorganges, bei dem sie mit Hilfe der von KARMEN (29) beschriebenen Entwicklerlösung, die neben den für die Reaktion notwendigen Stoffwechselfpartnern L-Alanin und α -Ketoglutaratsäure das Coenzym NADH_2 und LDH enthält, und UV-Licht die GPT-Isoenzyme darstellen konnten.

Im einzelnen lassen sich folgende Reaktionsvorgänge unterscheiden: 1. Aus Alanin und α -Ketoglutarat entstehen unter der katalytischen Wirkung von GPT Pyruvat und Glutamat. 2. Pyruvat wird durch LDH zu Lactat reduziert, Wasserstoffdonator ist NADH_2 . 3. Das entstandene NAD^+ ist im UV-Licht als dunkle, punktförmige Bande sichtbar. KÖMPF (34) entwickelte eine elegantere Methode, indem er mit Hilfe der Tetrazolium (Formazan)-Reaktion die GPT-Banden hell auf blauem Grund zur Darstellung brachte. Dabei wird an die oben beschriebenen Reaktionen die Umwandlung von MTT zu Formazan unter Wirkung von PMS angekoppelt (s. Abb. 15).

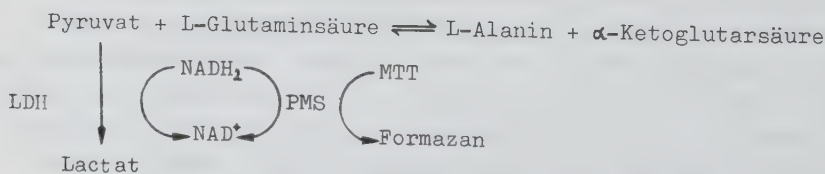


Abb. 15: Darstellung des Reaktionsablaufes zur Darstellung der GPT mit Hilfe der Formazanreaktion nach KÖMPF (34).

Wesentlich bei dieser Methode ist, daß die Formazan-Reaktion

ANGER (1) schildert eine Zymogramm-Technik in Anlehnung an KÖMPF (34), die auf einem doppelten Overlayverfahren beruht. Der erste Overlay enthält die Substanzen, die an der Umsetzung der Aminosäure L-Alanin beteiligt sind, also L-Alanin, α -Ketoglutar-säure, NADH und LDH, gelöst in 2%iger Agar-Purum-Trispuffer-lösung bei 40°C; der zweite Overlay enthält die Substanzen der Färbelösung, PMS und MTT, in 1%iger Agar-Purum-Trispufferlösung gelöst. Außerdem verwandten die Autoren einen Tris-Maleinsäure-Puffer, pH 7,2, als Brückenpuffer, sowie 1 : 27 verdünnt, auf pH 7,5 eingestellt, als Gelpuffer. Mit dieser Methode konnte eine gut zu differenzierende Darstellung der GPT-Banden (helle Spots auf blauem Grund) erreicht werden.

Auch aus der DDR (FRANK (16)) wird, in starker Anlehnung an die von CHEN et al. (12) entwickelte Methode, über die Möglichkeit der Verwendung von Tris-Maleat-Puffer als Brückenpuffer mit dem pH 7,2 bzw. als Gelpuffer mit dem pH 7,5, 1 : 9 verdünnter Brückenpuffer, berichtet. Mit diesem Puffersystem könne gleichzeitig eine Auftrennung der Isoenzyme im PGM₁-System erfolgen, was vom labortechnischen Gesichtspunkt her eine Vereinfachung bedeuten würde.

Auch in einigen anderen Arbeiten werden Methoden beschrieben, verschiedene Erythrozytenenzymssysteme auf einem Gelblock laufen zu lassen, um sie danach durch die jeweils spezifischen Färbemethoden voneinander zu differenzieren. So beschreiben BENKMANN und GOEDDE (4) ein Verfahren zur gleichzeitigen Darstellung der Enzym polymorphismen SEP und GPT, GUSSMANN (20) ließ, indem er die Pufferlösung modifizierte, die Enzyme GPT und PGM auf einem Trärgelblock zur Darstellung kommen. GOEDDE (18) schließlich beschreibt ein Verfahren zur Darstellung der Isoenzyme von GPT, 6-PGD, PGM und AK auf einem Gelblock.

Trotz der vielfältigen Modifizierungen hinsichtlich der Puffer-lösungen und Färbemethoden scheinen alle Autoren eine gute Dar-stellung der GPT-Banden auf dem Trärgel erreicht zu haben, die eine exakte Ablesbarkeit der Ergebnisse garantierte. Wo dies auf Grund des Alters der Hämolysate nicht einwandfrei möglich war, wurde es in den Arbeiten vermerkt und die Ergebnisse für die Be-rechnungen nicht verwandt (HELLENBROICH (25))!

G: Eigene Untersuchung

Untersuchungsmaterial: Es wurden von uns 1000 Blutproben von nicht verwandten und gesunden Probanden beiderlei Geschlechts und verschiedener Altersstufen sowie 302 Mutter-Kind-Paare aus dem Raum Nord-Hessen untersucht.

Aufbereitung des Untersuchungsmaterials: Das durch Venenpunktion gewonnene Blut wurde durch sterile 3,8%ige Natriumcitratlösung ungerinnbar gemacht und - sofern es nicht sofort weiterverarbeitet wurde - im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt.

Die Trennung der Erythrozyten vom Plasma erfolgte durch Zentrifugieren (1000 g/5 min.). Das Plasma wurde mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt, danach wurden die Erythrozyten zweimal mit 0,9%iger Kochsalzlösung ausgewaschen, wieder zentrifugiert und der Überstand mit der Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die Hämolyse wurde durch Einfrierung der Erythrozyten für mindestens drei Stunden erreicht.

Stärke-Gel-Elektrophorese: Bei unserer Untersuchung wurde die horizontale Stärke-Gel-Elektrophorese angewandt. Als Pufferlösung diente 0,25 mol Tris-Zitronensäurepuffer, pH 7,5. Der Trägergelblock wurde aus hydrolysierte Kartoffelstärke, die in 0,01 mol Tris-Zitronensäurepuffer gekocht wurde, hergestellt.

Nachdem das Trägergel in der Form erstarrt war, wurden Filterpapierblättchen (SCHLEICHER und SCHÜLL, 0,6 x 0,6 cm²) mit den Hämolysaten 50 mm von der Kathode entfernt aufgetragen. Bei einer Spannung von 7 V/cm und einer Temperatur von 4°C dauerte die Elektrophorese 18 Stunden.

Zymogramm: Wir verwandten zur Darstellung der Isoenzymbanden eine Färbemethode, die sich an die von KÖMPF (34) entwickelte Zymo-

grammtechnik anlehnt.

In 50 ml 0,1 mol Tris-HCl-Pufferlösung, pH 7,5, wurden folgende Substanzen gelöst: 1,35 g Alanin (Boehringer AAAB), 22,5 mg α -Ketoglutar säure (Boehringer 15673 SKAA), 25 mg NADH₂ (Boehringer 15142 CNAB), 0,2 ml LDH (Schweineherzmuskel, Boehringer 15373 ELAD), 2,5 mg Pyridoxalphosphat (Merck 7526) und 7,5 mg MTT-Bromid (Serva 20395).

Der Trärgelblock wurde, nachdem er von oben und unten in horizontaler Richtung geschnitten worden war, von beiden Seiten mit je drei in Inkubationslösung getränkten, normalen Filterpapierblättchen beschichtet und durch eine Glasschale abgedeckt. Die Inkubationsdauer bei 37°C betrug 2,25 Stunden.

Nach Entfernung des Filterpapiers wurde der Gelblock mit PMS-Lösung (5 mg PMS (Roth 2-8992) gelöst in 50 ml Aqua dest) übergossen. Nach kurzer Zeit stellten sich die GPT-Isoenzymbanden hell auf blauem Grund dar.

Ergebnisse: Es wurden vier verschiedene elektrophoretische Muster beobachtet, die wir den GPT-Phänotypen GPT 1, GPT 2-1, GPT 2 und GPT 3-2 zuordneten.

Sie unterschieden sich durch ihre Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld, die Anzahl ihrer Komponenten, die durch die einzelnen Punkte repräsentiert werden, sowie durch ihre Farbintensität.

Die beiden Banden der Phänotypen GPT 1 und GPT 2 wanderten 6 cm bzw. 8 cm anodenwärts, die zwei Hauptkomponenten des GPT-Phänotyps 2-1 verhielten sich entsprechend den Isoenzymbanden von GPT 1 und GPT 2, die dritte Komponente zeichnete sich durch eine zwischen den beiden Hauptkomponenten liegende Geschwindigkeit aus. Die Bande des GPT-Phänotyps 3-2 wanderte mit der einen ihrer drei Komponenten so weit wie der Phänotyp GPT 2, während sich die beiden anderen Komponenten anodenwärts mit gleichem Abstand untereinander anordneten. Der Phänotyp GPT 1 wies die stärkste Farbintensität auf, die anderen Typen färbten sich deutlich schwächer an.

Tabelle XVII gibt die Ergebnisse von der Bestimmung der GPT-

Phänotypen wieder, die auf Grund des kombinatorischen Verhaltens der drei Allele Gpt^1 , Gpt^2 und Gpt^3 bei 1000 Probanden auftraten.

Die Genfrequenzen errechnen sich nach den Formeln:

$$p_1 (Gpt^1) = \frac{n \times GPT\ 1 + \frac{n}{2} \times GPT\ 2-1 + \frac{n}{2} \times GPT\ 3-1}{\text{Gesamtzahl}}$$

$$p_2 (Gpt^2) = \frac{n \times GPT\ 2 + \frac{n}{2} \times GPT\ 2-1 + \frac{n}{2} \times Gpt\ 3-2}{\text{Gesamtzahl}}$$

$$p_3 (Gpt^3) = \frac{n \times GPT\ 3 + \frac{n}{2} \times GPT\ 3-1 + \frac{n}{2} \times GPT\ 3-2}{\text{Gesamtzahl}}$$

Die Summe der relativen Häufigkeiten der Homozygoten und die Hälfte der relativen Häufigkeiten der Heterozygoten ergibt die Genfrequenz eines Allels.

$$p_1 (Gpt^1) = 0.5055$$

$$p_2 (Gpt^2) = 0.4925$$

$$p_3 (Gpt^3) = 0.001$$

Die zu erwartenden Typenfrequenzen errechnen sich unter der Bedingung der Panmixie gemäß der Hardy-Weinberg-Formel

$$(p_1 + p_2 + p_3)^2 = 1.$$

$$p_1^2 = 0.2555$$

$$p_2^2 = 0.2425$$

$$p_3^2 = 0.00001$$

$$2 p_1 p_2 = 0.4979$$

$$2 p_2 p_3 = 0.001$$

$$2 p_1 p_3 = 0.001$$

Die erwarteten absoluten Häufigkeitszahlen der GPT-Phänotypen ergeben sich aus dem Produkt der Typenfrequenzen und der Gesamtzahl der untersuchten Personen (s. Tab. XVII).

Die Übereinstimmung der Beobachtungswerte mit den Erwartungswerten erscheint gut.

Zur statistischen Überprüfung der Güte der Übereinstimmung zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten wurde das χ^2 -Verfahren angewandt.

χ^2 ist ein willkürlich gesetztes Maß für die Differenz zwischen Beobachtungswerten und Erwartungswerten. Je geringer der Wert für χ^2 ist, desto besser stimmt der beobachtete Wert mit dem erwarteten überein. Als Signifikanzschwelle wird in der Regel $\alpha = 0.05$ gewählt.

χ^2 errechnet sich aus folgender Formel für einen Beobachtungs- und Erwartungswert:

$$\chi^2 = \frac{(\text{beobachtete} - \text{erwartete Häufigkeit})^2}{\text{erwartete Häufigkeit}}$$

Für das gesamte Kollektiv werden die einzelnen χ^2 -Werte aufsummiert, um eine Aussage darüber zu machen, inwiefern die Abweichung des gesamten Kollektivs von den erwarteten Werten im Bereich des Zufalls liegt.

Zur Beurteilung dieses Zahlenwertes wird die Wahrscheinlichkeit P in Abhängigkeit von der Zahl der Freiheitsgrade in dem System, bei χ^2 liegen.

Für unsere Beobachtungsreihe mit drei Allelen lagen zwei Freiheitsgrade vor.

Nach den Tabellen von KEMPAL und STUART (30) ließ sich für $\chi^2 = 3.8407$ bei zwei Freiheitsgraden die Wahrscheinlichkeit P zwischen 0.2 und 0.5 liegend bestimmen.

Der kritische Wert für χ^2 bei zwei Freiheitsgraden beträgt

5.991. Da unser errechneter χ^2 -Wert darunter liegt, können wir den Schluß ziehen, daß die beobachteten Abweichungen noch im Bereich des Zufalls liegen.

Außerdem wurden 302 Mutter-Kind-Paare hinsichtlich der Verteilung ihrer GPT-Phänotypen und ihrer Genfrequenzen untersucht.

Es fanden sich keine Abweichungen von den Mendel'schen Erbgesetzen.

Die Genfrequenzen der Eltern-Generation (Mütter) liegen für Gpt¹ bei 0.4884, für Gpt² bei 0.5116. Damit weichen sie geringfügig, aber nicht signifikant, von den oben errechneten Genfrequenzen für eine größere Stichprobe ab ($n = 1000$; Gpt¹: 0.5055; Gpt²: 0.4925).

Für die F₁-Generation errechneten sich die Genfrequenzen zu: Gpt¹ = 0.5033; Gpt² = 0.4967.

Aus den Genfrequenzen der Eltern-Generation und der Anzahl der untersuchten Paare wurden für die F₁-Generation die erwarteten Phänotypen-Häufigkeiten nach dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht: $(p + q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3 = 1$ errechnet (s. Tab. XVIII).

Es ergaben sich geringe Abweichungen der beobachteten von den erwarteten Werten, so daß auch hier der χ^2 -Test zur Einschätzung der beobachteten Abweichungen angewandt wurde.

Der für χ^2 errechnete Wert beträgt 2.7866. Bei der Anzahl von 4 Freiheitsgraden in unserem System läßt sich aus den Tabellen von KENDALL (30) für unser χ^2 eine Wahrscheinlichkeit p zwischen 0.5 und 0.6 ablesen. Der kritische Wert für χ^2 bei 4 Freiheitsgraden liegt bei 9.488. Somit liegen die beobachteten Abweichungen noch im Bereich des Zufalls.

Diskussion der Ergebnisse: In unserer Untersuchung zum GPT-Enzym-polymorphismus an einer zufällig ausgewählten Stichprobe von 1000 Personen aus dem nordhessischen Raum wurden die Phänotypen GPT 1, GPT 2, GPT 2-1 und GPT 3-2 gefunden. Die elektrophoretischen Muster dieser Phänotypen entsprechen den in der Literatur beschriebenen und abgebildeten Isoenzymbanden der GPT.

Hinsichtlich der für unsere Stichprobe errechneten Genfrequenzen für Gpt^1 (0.5055) und Gpt^2 (0.4925) ist zu sagen, daß sie sich gut in den Rahmen der in zahlreichen Arbeiten errechneten Werte für die Genfrequenzen in der kaukasischen Population einordnen lassen. Unsere Ergebnisse sind ein weiterer Beweis dafür, daß sich in der europiden Rasse, im Gegensatz zu anderen Rassen, die Gene Gpt^1 und Gpt^2 in einem Verhältnis von nahezu 1:1 verteilen.

Von den in der BRD durchgeführten Untersuchungen liegen die von BENKMANN (4) (Gpt^1 : 0.507) und ANGER (1) (Gpt^1 : 0.508) für Norddeutschland errechneten Genfrequenzen sowie die von GUSSMANN (21) in Süddeutschland gefundenen Werte (Gpt^1 : 0.504) unseren Untersuchungsergebnissen am nächsten.

Aus Südhessen sind etwas höher liegende Frequenzen bekannt (SPIELMANN (68) Gpt^1 : 0.5228). Jedoch weichen unsere Frequenzberechnungen nicht signifikant von denen anderer Untersuchungen ab.

Die von uns beobachteten Häufigkeiten der GPT-Phänotypen stimmen mit den Erwartungswerten, gemäß dem Hardy-Weinberg-Gleichgewicht, noch relativ gut überein. Im Vergleich dazu sind in den meisten anderen Arbeiten geringere Abweichungen zwischen Beobachtungs- und Erwartungswerten beschrieben worden.

Von den seltenen Phänotypen fanden wir nur den Phänotyp 3-2 in unserer Untersuchung. Sein elektrophoretische Bild entsprach dem in der Literatur übereinstimmend beschriebenen Muster. Die für das Allel Gpt^3 errechnete Genfrequenz beträgt 0.001. Sie liegt damit niedriger als die für die kaukasische Population bisher angegebenen Gpt^3 -Frequenzen (s. Tab. IX c), jedoch ist diese Abweichung nicht signifikant.

Bei der Untersuchung von 302 Mutter-Kind-Paaren fand sich keine Abweichung von der Erbgel. Die für die Eltern- und F_1 -Generation errechneten Genfrequenzen für die Allele Gpt^1 und Gpt^2 liegen im Rahmen der von uns errechneten Werte innerhalb unserer populationsgenetischen Studie. Die Übereinstimmung der beobachteten GPT-Häufigkeiten mit den erwarteten Werten kann als gut bezeichnet werden.

H: Zusammenfassung

Im ersten Teil dieser Arbeit wurde zunächst auf das Enzym GPT in seiner zentralen Stellung im Aminosäurestoffwechsel eingegangen. Seine chemische Struktur, seine Lokalisation in Zellen und Geweben sowie seine chemisch-biochemischen Eigenschaften werden beschrieben. Besonders die Abhängigkeit der Enzymaktivität der Gpt von anabolen und katabolen Stoffwechselvorgängen sowie von Krankheiten wurde diskutiert.

Im nächsten Kapitel wird ausführlich auf den Enzympolymorphismus GPT anhand der wesentlichen Beiträge in der Literatur eingegangen. Es erfolgte eine Beschreibung und schematische Darstellung aller bisher gefundenen GPT-Phänotypen in menschlichen Erythrozyten. Ein genetisches Modell zur Erklärung dieses Enzympolymorphismus wurde beschrieben: Mehrere allele Gene auf einem autosomalen Locus für das Enzym GPT - das Enzym GPT: ein dimeres Molekül, bestehend aus zwei Polypeptidketten als Untereinheiten. Das Enzym verhält sich also polymorph bezüglich der Ladungsdichte seiner Polypeptidketten, daher können seine Phänotypen elektrophoretisch zur Darstellung gebracht werden. Einige Autoren konnten erfolgreich mit Hilfe der Spectrophotometrie und Densitometrie ein weiteres Prinzip des Enzympolymorphismus GPT aufdecken: das Enzym verhält sich polymorph bezüglich seiner Enzymaktivität und deren Verteilung auf die einzelnen Phänotypen.

Auch in anderen Systemen, so in menschlichen Fibro- und Leukoblasten, in Primatenerythrozyten und in verschiedenen Geweben von Mäusen wurde ein polymorphes Verhalten des Enzyms GPT aufgedeckt.

Weiterhin wurden die Untersuchungen zur Populationsgenetik des Enzympolymorphismus GPT zusammenfassend dargestellt und diskutiert. Alle Autoren konnten in ihren Untersuchungen übereinstimmend aufweisen, daß sich die Allele Gpt¹ und Gpt² in der kaukasischen Population in nahezu gleicher Häufigkeit verteilen, wäh-

rend in der negriden Population das Allel eine 4-11 mal höhere Frequenz als das Allel Gpt^2 aufwies. Das Verhältnis Gpt^1 zu Gpt^2 beträgt in der asiatischen Rasse etwa 3 : 2.

Über das Auftreten seltener Allele in verschiedenen ethnischen Gruppen und ihre Genfrequenzen wurde berichtet. Die Vererbung der Allele für das Enzym GPT unterliegt den Mendel'schen Erbgesetzen. Einige Autoren liefern ausführliche Familienuntersuchungen zur Vererbung des Enzympolymorphismus GPT. Abweichungen von der Erbregel kamen im allgemeinen nicht vor. Auch bei wenigen zitierten Fällen, bei denen zunächst eine "entgegengesetzte Reinerbigkeit" angenommen wurde, konnte durch Annahme eines "stummen Allels" Gpt^0 eine Übereinstimmung mit den Erbgesetzen hergestellt werden.

In einer zusammenfassenden Darstellung wird auf die zur Aufdeckung des Enzympolymorphismus GPT verwandte Methode eingegangen sowie die von einigen Autoren beschriebenen Modifikationen hinsichtlich Elektrophoresetechnik und Zymogrammmethode beschrieben.

Der zweite Teil der Arbeit bezieht sich auf eine eigene Studie zur Populationsgenetik und Genetik des Enzympolymorphismus GPT. Das Untersuchungsmaterial und der Versuchsplan wurden dargestellt, die Ergebnisse erörtert sowie in der Diskussion mit anderen Untersuchungen zu diesem Thema in der BRD verglichen.

Literaturverzeichnis

1. ANGER, P.; HEIDE, K.G.; PETERSEN, N.: Erythrocytäre Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E.C.2.6.1.2.) Methode zur Darstellung und Genfrequenzen in Schleswig-Holstein. Humangenetik 22, 71 (1974)
2. AMES, S. R.; SARMA, P.S.; ELVEHJM, C.A.: Transaminase and Pyridoxine Deficiency. J. of Biol. Chemistry 167, 135 (1947)
3. BELLAMY, W.D.; UMBREIT, W.W.; GUNSALUS, I.C.: The Function of Pyridoxine: Conversion of the Members of the Vitamin B₆-Group into Codecarboxylase. J. of Biol. Chemistry 160, 461 (1945)
4. BENKMANN, H.G.; GOEDDE, H.W.: Further Results on the Polymorphism of Soluble GPT (E.C.: 2.6.1.2.) in a Population of Northern Germany. Human Heredity 22, 283 (1972)
5. BRAUN, H.; LEY, H.: Quantitative Bestimmung der GPT, GOT und LDH im Liquor als Hilfsmittel der Artdiagnose neurologischer Erkrankungen. Münch. Med. Wochenschrift 32, 1562 (1966)
6. BRAUNSTEIN, A.E.; KRITZMANN, M.G.: The Enzyme System of Transamination, its Mode of Action and Biological Significance. Nature 143, 609 (1939)
7. BRIN, M.; OLSON, R.E.: Effect of Pyridoxine Deficiency upon Respiration and Transaminase Activity of Cardiac Muscle in Ducklings. Federation Proceedings 10, 166 (1951)

8. BRIN, M.; OLSON, R.E.; STARE, F.J.: Metabolism of Cardiac Muscle VIII. Pyridoxine Deficiency. J. of Biol. Chemistry 210. 435 (1954)
9. BRINKMANN, B.; KRUKENBERG, P.; BRINKMANN, M.; HOPPE, H.: Gene Frequencies of Soluble Glutamic-Pyruvic Transaminase in a Northern German Population (Hamburg). Humangenetik 16, 355 (1972)
10. BRINKMANN, B.; REITER, J.; KRÜGER, O.: Gene Frequencies of Some Enzyme Polymorphisms in Mediterranean Countries Humangenetik 20, 141 (1973)
11. CALDWELL, E.F.; McHENRY, E.W.: Studies on Vitamine B₆ and Transamination in Rat Liver. Arch. of Biochem. and Biophys. 45, 97 (1953)
12. CHEN, S.-H.; GIBLETT, E.R.: Polymorphism of Soluble Glutamate-Pyruvate Transaminase: A New Genetic Marker in Man Science 173, 148 (1971)
13. CHEN, S.-H.; GIBLETT, E.R.; ANDERSON, J.E.; FOSSUM, B.L.G.: Genetics of Glutamic-Pyruvic Transaminase: its inheritance, common and rare variants, population distribution and differences in catalytic activity. Ann. Hum. Genet. 35, 401 (1972)
14. CHEN, S.-H.; GIBLETT, E.R.; MOTULSKY, A.G.: Some Red Cell Enzyme Phenotype Frequencies in Chinese. Human-genetik 17, 341 (1973)
15. CHEN, S.-H.; DONAHUE, R.P.; SCOTT, C.R.: The Genetics of Glutamic-Pyruvic Transaminase in Mice: Inheritance, Electrophoretic Phenotypes and Postnatal Changes. Biochem. Genetics 10, 23 (1973)

16. FRANK, K.H.; KLEIN, A.: Die Darstellung der Enzymmuster der solublen Glutamat-Pyruvat Transaminase in Erythrozyten. Zeitschrift für medizinische Labortechnik 14, 299 (1973)
17. GATEHOUSE, P.W.; HOPPER, S.; SCHATZ, L.; SEGAL, H.L.: Further Characterization of Alanine Aminotransferase of Rat Liver. J. of Biol. Chemistry 242, 2319 (1967)
18. GOEDDE, H.W.; BENKMANN, H.G.: GPT, 6-PGD, PGM and AK Phenotyping in one Starch Gel. Humangenetik 15, 277 (1972)
19. GREIN, L.; PFLEIDERER, G.: Über die Glutamat-Pyruvat-Transaminase aus Schweineherzen. Biochemische Zeitung 330, 433 (1958)
20. GUSSMANN, S.; RAMES, K.: Die Darstellung der Polymorphismen GPT (E.C.: 2.6.1.2.) und Phosphoglucomutase (PGM₁, E.C.: 2.7.5.1.) mittels horizontaler Stärkegelelektrophorese in einem Arbeitsgang. Zeitschrift für Rechtsmedizin 70, 148 (1972)
21. GUSSMANN, S.; SCHWARZFISCHER, F.: Rare Phenotypes in a Random Sample of Southern Germany. Evidence of a Third Allel. Zeitschrift für Rechtsmedizin 70, 251 (1972)
22. HÄNSEL, G.: Frequenzanalysen und Familienuntersuchungen im Glutamat-Pyruvat-Transaminase System (GPT, E.C.2.6.1.2.) Inaugural-Dissertation Frankfurt am Main 1973
23. HARDING, H.R.; ROSEN, F.; NICHOL, C.A.: Influence of age, adrenalectomy, and corticosteroids on hepatic transaminase activity. American Journal of Physiology 201, 271 (1961)

24. HARDING, H.; ROSEN, F.; NICHOL, C.A.: Depression of Alanine Transaminase Activity in the Liver of Rats bearing Walker Carcinoma 256. Proc. of the Amer. Ass. for Cancer Research 3, 326 (1962)
25. HELLENBROICH, H.; POTRAFKI, B.G.; PULVERER, G.: Zum Polymorphismus der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) menschlicher Erythrozyten in Westdeutschland. Human-genetik 16, 351 (1972)
26. HOPPER, S.; SEGAL, H.L.: Comparative Properties of GPT from several sources. Arch. of Biochem. and Biophys. 105, 505 (1964)
27. HOPPE-SEYLER; THIERFELDER: Handbuch der physiologisch- und pathologisch-chemischen Analyse 10. Auflage Springer Verlag 1966, Band 6, S. 306 Transaminasen
28. KARLSON, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 6. neubearbeitete Auflage 1967, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
29. KARMEN, A.; WROBLESKI, F.; LeDUE, I.S.: Transaminase Activity in Human Blood. J. of Clin. Invest. 34, 126 (1955)
30. KENDALL, M.G.; STUART, A.: The Advanced Theory of Statistics. Vol I: Distribution Theory. second edition Charles Griffin and Company limited, London 1963
31. KNOOP, H.A.: in Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie 67, 489 (1910)
32. KÜMPF, J.: Soluble Glutamic-Pyruvic-Transaminase: formal genetics and linkage relations. Humangenetik 13, 358 (1971)

33. KÖMPF, J.: Population genetics of soluble GPT (E.C.: 2.6.1.2.) Gene Frequencies in South-Western Germany. Humangenetik 14, 76 (1971)
34. KÖMPF, J.: Zytoplasmatische Glutamat-Pyruvat-Transaminase (E.C.: 2.6.1.2.) Bestimmungstechnik. Ärztliches Labor 18, 25 (1972)
35. KÖMPF, J.; BISSBORT, S.: The Polymorphism of Alanine Amino-transferase (E.C.: 2.6.1.2.) Spectrophotometrical Assay of GPT. Humangenetik 22, 251 (1974)
36. KÖMPF, J.; BISSBORT, S.; RITTER, H.; WENDT, G.G.: The Polymorphism of Alanine Aminotransferase (E.C.: 2.6.1.2.) Densitometrical Assay. Humangenetik 22, 247 (1974)
37. KÖMPF, J.; RITTER, H.; SCHMITT, J.: Transspecific Variability of Soluble Glutamic-Pyruvic Transaminase in Primates. unveröffentlichte Angabe (1974)
38. LAHAV, M.; STEINBERG, A.: Red-Cell Glutamic-Pyruvic-Transaminase Polymorphism in Several Population Groups in Israel Human Heredity 22, 533 (1972)
39. LAUDAHN, G.; HEYK, H.: Fermentsaktivitätsbestimmungen in der gesunden menschlichen Muskulatur und bei Myopythien I.-III. Mittlg. Klin. Wochenschrift 10, 493; 10, 500; 18, 905 (1963)
40. LICHSTEIN, H.C.; GUNSALUS, I.C.; UMBREIT, W.W.: Function of the Vitamin B₆ Group: Pyridoxal Phosphate (Code-carboxylase) in Transamination. J. of Biol. Chemistry 161, 311 (1945)

41. McALPINE, P.J.; CHEN, S.-H.; COX, P.W.; DOSSECOR, J.B.; GIBLETT, E.; STEINBERG, A.G.; SIMPSON, N.C.: Genetic Markers in Blood in a Canadian Eskimo Population with a Comparison of Allele Frequencies in Circumpolar Populations. Human Heredity 24, 114 (1974)
42. MARTIN, W.; NIEBUHR, R.: Polymorphismus der menschlichen Erythrozyten Glutamat Pyruvat-Transaminase. Human-genetik 19, 203 (1973)
43. MARTIN, W.; NIEBUHR, R.: Positive Darstellung der Erythrozyten-Glutamat-Pyruvat-Transaminase. Blut 26, 151 (1973)
44. MARTIN, W.; NIEBUHR, R.: Die Vererbung des Gens GPT³ der Erythrozyten-GPT (E.C.: 2.6.1.2.) in 4 Berliner Familien. Blut 27, 59 (1973)
45. MATSUZAWA, T.; SEGAL, H.L.: Rat Liver Alanine Aminotransferase. J. of Biol. Chemistry 243, 5929 (1968)
46. MERTEN, E.; SOLBACH, H.E.: Enzymverteilungsmuster des glykolytischen Systems und Citronensäurezyklus im Plasma Krebskranker. Klinische Wochenschrift 5, 222 (1961)
47. NEUBAUER, O.: In: Dtsch. Arch. klin. Med. 95, 211 (1909)
48. NICHOL, C. A.; ROSEN, F.: Changes in alanine-aminotransferase activity related to corticosteroid treatment or capacity for growth. Adv. in Enz. Reg. 1, 341 (1963)
49. OLAISEN, B.; TEISBERG, P.: Erythrocyte Alanine Aminotransferase in Norwegian Lapps. Human Heredity 22, 380 (1972)

50. OLAISEN, B.: Two Rare GPT-Phenotypes in a Norwegian Family. Evidence of a Seventh Allele. *Humangenetik* 19, 289 (1973)
51. OLAISEN, B.: Atypical Segregation of Erythrocyte Glutamic-Pyruvic-Transaminase in a Norwegian Family. Evidence of a Silent Allele. *Human Heredity* 23, 595 (1973)
52. OLAISEN, B.; GEDDE-GAHL, T. jr.: GPT-Epidermolysis Bullosa Simplex (EBS Ognå) Linkage in Man. *Human Heredity* 23, 189 (1973)
53. OLAISEN, B.; GEDDE-DAHL T. jr.: GPT-EBS₁ Linkage Groups. General Linkage Relations. *Human Heredity* 24, 178 (1974)
54. PORTER, I.H.; BOYER, S.H.; SCHULZE, J.; McKUSICK, V.A.: in *Proc. 2nd Intern. Conf. Human Genet. Rome (Abstr.)* 1961
55. RADAM, G.; STRAUCH, H.: Daten zur Populationsgenetik der Glutamat-Pyruvat-Transaminase. *Deutsches Gesundheitswesen* 27, 1292 (1972)
56. RAPOPORT, S.: Reifungs- und Alterungsvorgänge in Erythrozyten. *Folia Haematologica* 78, 364 (1962)
57. REXRODT, C.: Polymorphismus der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)-Bestimmungstechnik und Genfrequenzen in Hessen- . *Inaugural-Dissertation Frankfurt am Main* (1972)
58. ROSEN, F.; ROBERTS, N.R.; NICHOL, C.A.: Glucosteroids and Transaminase Activity. I. Increased Activity of GPT in four Conditions, associated with Gluconeogenesis. *J. of Biol. Chemistry* 234, 476 (1959)

59. RUNDLE, A.T.; ATKIN, J.; SUDELL, B.: Serum and tissues
Proteins in Tuberculous Sclerosis. I. Serum and red
cell polymorphic systems. Unveröffentlichte An-
gabe.
60. SAIER, M.H.; JENKINS, W.T.: I. Alanine Aminotransferase -
purification and properties. II. The basis for
substrate specificity. J. of Biol. Chemistry 242, 91
(1967)
61. SCHMIDT, E.; SCHMIDT, F.W.; WILDHIRT, E.: Fermentsaktivitäts-
bestimmung in der menschlichen Leber. VI. Mit-
teilung Klin. Wochenschr. 23, 1221. VII. Mittei-
lung Klin. Wochenschr. 23, 1229 (1959)
62. SCHMIDT, E.; SCHMIDT, F.W.: Enzymmuster menschlicher Gewebe.
Klin. Wochenschr. 19, 957 (1960)
63. SEGAL, H.L.; BEATTLE, D.S.; HOPPER, S.: Purification and
Properties of Liver Glutamic-alanine-Transaminase
from Normal and Corticoid treated Rats. J. of
Biol. Chemistry 237, 1914 (1962)
64. SETH, S.: Population Genetics of Soluble Glutamic-Pyruvic-
Transaminase in North-Germans (Lübeck). Human-
genetik 23, 223 (1971)
65. SMITHIES, D.: Zone Elektrophoresis in Starch Gels: Group
Variations in Serum Protein of Normal Human Adults.
Biochem. J. 61, 629 (1955)
66. SNELL, E.E.: The Vitamin Activities of "Pyridoxal" and "Pyri-
doxamine". J. of Biol. Chemistry 154, 313 (1944)
67. SNELL, E.E.: The Vitamin B₆ Group. V. The Reversible Intercon-
version of Pyridoxal and Pyridoxamine by Trans-
amination Reactions. J. of the Amer. Chem. Soc.
67, 194 (1945)

68. SPIELMANN, W.; KÜHNLE, P.; REXRODT, O.; HÄNSEL, G.: Untersuchungen zum GPT-System unter besonderer Berücksichtigung des stummen Allels Gpt⁰. Humangenetik 18, 341 (1973)
69. SWICK, R.W.; BERNSTEIN, P.L.; STANGE, J.L.: I. Distribution and Characteristics of the isoenzymes of alanine-aminotransferase in rat liver. II. The response of the isoenzymes of alanine aminotransferase to diet and hormones. J. of Biol. Chemistry 240, 3334 (1965)
70. VAN SOMEREN, H.; KHAN, P.M.; WESTERVELD, A.; BOOTSMA, P.: Two new linkage groups in man, both carrying different loci for lactate dehydrogenase and GPT. Nature New Biology 240/102, 221 (1972)
71. VESELL, E.S.; BEARN, A.G.: in Proc. Soc. exp. Biol. 94, 96 (1957)
72. WELCH, S.G.: Quantitative differences between human red-cell-GPT-phenotypes. Human Heredity 22, 190 (1972)
73. WIEBECKE, D.; BRACKEBUSCH, H.D.: Studies on the Polymorphism of the Soluble Glutamic-Pyruvic-Transaminase in the Population of Northern Bavaria (Germany). Humangenetik 23, 227 (1974)
74. WIELAND, T.; PFLEIDERER, G.: in Biochem. Z. 329, 112 (1957)
75. WROBLESKI, F.; LADUE, J.S.: Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (S-GPT) in Hepatic Disease: A Preliminary Report. Annals of Internal Medicine 45, 801 (1956)
76. WROBLESKI, F.; LADUE, J.S.: Serum Glutamic-Pyruvic Transaminase in Cardiac and Hepatic Disease. Proc. of the Soc. for Exper. Biol. and Med. 91, 569 (1956)

77. ZIEGENBEIN, R.: Two different forms of Glutamic-pyruvic transaminase in rat **Heart** and the intracellular localization. Nature 212, 935 (1966)

A n h a n g

Tab. I

Enzymaktivitäten und GPT-Phänotypen

Autoren	Enzymaktivität in Units/g ilb		
	GPT 1	GPT 2-1	GPT 2
CHEN et al. (13)	4.17 ± 1.58	2.15 ± 1.15	1.67 ± 0.63
WELCH (72)	5.88 (0.42 - 0.79)	3.61 (2.3 - 6.2)	1.72 (0.8 - 2.5)
OLAISEN (50)	3.09 ± 3.49	5.55 ± 1.86	3.39 ± 1.04

Tab. II

Enzymaktivitäten bei seltenen GPT-Phänotypen
nach OLAISEN (50)(51)

Phänotypen	Enzymaktivität in Units/g Hb
GPT 7-1	7.8 ± 1.09
GPT 7-2	5.06 ± 1.55
GPT 1-0	4.70
GPT 2-0	1.78

Tab. III

Verteilung der Enzymaktivitäten bei GPT-1-Phänotypen
nach KÖMPF (35)

Enzymaktivität
 $\mu\text{mol Pyruvat/g Hb}$

Gruppen	n	$\bar{x}$	sx_i	Anteile in %
1	2	37.1	0.1	100
2	8	29.6	1.8	80
3	10	22.5	0.5	61
4	8	19.5	1.2	53
5	1	11.8	-	32
6	1	9.3	-	25

Tab. IV

Verteilung der Enzymaktivitäten bei GPT-2 -Phänotypen
nach KÖMPF (35)

Enzymaktivität
 $\mu\text{mol Pyruvat/g Hb}$

Gruppen	n	$\bar{x}$	sx_i	Anteile in %
1	2	16.1	0.1	100
2	6	13.0	0.7	81
3	5	10.0	0.5	62
4	4	8.6	0.1	53
5	6	7.0	0.5	43
6	2	4.1	0.4	25

Tab. V

Verteilung der Enzymaktivitäten bei GPT - 2-1 - Phänotypen
nach KÖMPF (35)

Gruppen	n	Enzymaktivität μ mol Pyruvat/g Hb $\bar{x}$	sx_i	Anteile in %
1	6	19.9	1.6	100
2	8	14.2	1.1	71.4
3	10	9.6	0.8	48.2
4	1	5.7	-	28.6

Tab. VI

Enzymaktivitäten der GPT bei Primaten
nach KÖMPF (37)

Species	μ mol Pyruvat/g Hb x 60 min.	
menschliche Erythrozyten	max.	37.1
	min.	4.1
Coast Gorilla (Gorilla g. Gorilla)		0
Orang Utan (Pongo Pymaeus)		0
Crab-eating macaque (Macaca irus)		0
Marimonda (Ateles belzebuth)		167.4

Tab. VII

Verteilung der GPT-Zistrone bei Primaten nach KÖMPF (37)

GPT ^t	GPT ^s	GPT ^a	GPT ^b	GPT ^c	GPT ^d	GPT ^e
		Homo	Homo Pithecia	Pithecia Ateles Lagothrix Saimiri	Saimiri Cebus Cacajao Aotes	Aotes
Perodicticus Tarsius	Lemur Perodicticus	Lemur	Galago Loris	Galago Loris Nycticebus	Nycticebus	

Tab. VIII

Ergebnisse von Kreuzungen bei Mäusen mit den Phänotypen GPT-1A, GPT-1AB und GPT-1B

nach CHEN (15)

Eltern	GPT-1 A		Nachkommen		GPT-1 B	
	Total		Total		Total	
NZB/BINJ NZB/BINJ	0	0	0	0	4	8
C57BL/6J C57BL/6J	5	7	0	0	0	0
(NZB/BINJ C57BL/6J) F ₁	0	0	14	13	0	0
(F ₁ C57BL/6J)BC	18	36	17	16	0	0

Tab. IX a

Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und Genfrequenzen der Allele Gpt¹ und Gpt² bei Kaukasiern

No.	GPT-Häufigkeiten			Genfrequenzen		Autoren
	1	2-1	2	Gpt ¹	Gpt ²	
253 (Seattle)	59	133	61	0.496	0.504	CHEN et al. (12)
528 (Seattle)	145	261	117	0.523	0.472	CHEN et al. (13)
98 (Griechen)	31	49	18	0.566	0.434	CHEN et al. (13)
263 (Great Brit.)	80	142	64	0.528	0.472	WELCH et al. (12)
400 (Norway)				0.55	0.45	OLAISEN (49)
196 (Ashkenasi Juden)	70	95	31	0.5995	0.4005	LAHAV et al. (3d)
190 (Juden-Yemen)	99	73	13	0.7263	0.2737	LAHAV et al. (38)
193 (Juden-Nord- Afrika)	85	89	19	0.6710	0.3290	LAHAV et al. (39)
192 (Juden-Irak)	66	94	32	0.5885	0.4115	LAHAV et al. (38)

Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und Genfrequenzen der Allele Gpt¹ und Gpt² bei Kaukasiern

No.	GPT-Häufigkeiten			Genfrequenzen		Autoren
	1	2-1	2	Gpt ¹	Gpt ²	
208 (Juden-Arab.)	72	100	36	0.5865	0.4135	LAHAV et al. (38)
1017 (BRD-Nord)	254	522	241	0.507	0.493	BENKMANN et al. (4)
2026 (BRD-Nord)	570	1009	444	0.5311	0.5689	BRINKMANN et al. (9)
1434 (BRD-Nord)	382	700	352	0.5083	0.4882	ANGER et al. (1)
374 (BRD-Nord)	96	196	82	0.519	0.481	SETH (64)
312 (BRD-Berlin)	74	152	86	0.481	0.519	RADAM (55)
100 (BRD-Berlin)	-	-	-	0.54	0.46	MARTIN et al. (42)
549 (BRD-Berlin)	146	272	131	0.512	0.484	MARTIN et al. (43)
304 (BRD-SW)	86	154	64	0.54	0.46	KÖNPF (33)
289 (BRD S)	-	-	-	0.512	0.488	GUSSMANN et al. (20)

Tab. IX c

Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und Genfrequenzen der Allele Gpt¹ und Gpt² bei Kaukasiern

No.	GPT-Häufigkeiten			Genfrequenzen		Autoren
	1	2-1	2	Gpt ¹	Gpt ²	
831 (BRD-Süd)	221	400	210	0.5041	0.4922	GUSSMANN et al. (21)
1992 (BRD-Süd)	559	1006	427	0.5313	0.4668	WIEBECKE et al. (13)
397 (BRD-West)	130	175	92	0.5479	0.4521	HELLENBROICH (25)
4208 (BRD-S.Hess.)				0.5228	0.4737	SPIELMANN + Kollektiv REXRODT (57) + Kollektiv HÄNSEL (22)
1100 (BRD-S.Hess.)	270	509	231	0.5182	0.4779	REXRODT (57)
2101 (BRD-S.Hess.)				0.5266	0.4707	HÄNSEL (22)
1000 (BRD-N.Hess.)	265	481	252	0.5055	0.4925	Eigene Untersuchung
213 (Türken)	62	109	41	0.544	0.456	BRINKMANN et al. (10)
184 (Spanier)	48	90	46	0.505	0.495	BRINKMANN et al. (10)
205 (Italiener)	65	96	44	0.551	0.449	BRINKMANN et al. (10)
47 (Tub.Skler.)	6	27	14	0.414	0.585	RUNDIE et al. (59)
181 (Kontrolle)	34	98	49	0.46	0.54	RUNDIE et al. (59)

Tab. X

Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und Genfrequenzen der Allele Gpt¹ und Gpt² bei Negriden

No.	GPT-Häufigkeiten			Genfrequenzen		Autoren
	1	2-1	2	Gpt ¹	Gpt ²	
220 (Afro-Amer.)	146	66	8	0.814	0.186	CHEN et al. (12)
85 (Gongo)	59	25	1	0.841	0.159	CHEN et al. (13)
63 (Kenia)	45	18	0	0.857	0.143	CHEN et al. (13)
94 (Mozambique)	70	24	0	0.872	0.128	CHEN et al. (13)
76 (Zambia)	66	8	2	0.921	0.079	WELCH et al. (12)

Tab. XI

Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und Genfrequenzen der Allele Gpt¹ und Gpt²
bei Mongoliden

No.	GPT-Häufigkeiten			Genfrequenzen		Autoren
	1	2-1	2	Gpt ¹	Gpt ²	
215 (Oriental. Amerikan.)	71	115	29	0.598	0.402	CHEN et al. (12)
247 (Asiaten)	77	138	32	0.591	0.409	CHEN et al. (13)
67 (Taipei)	17	34	16	0.51	0.49	CHEN et al. (14)
93 (Chi-Chi)	24	47	22	0.51	0.49	CHEN et al. (14)
396 (Norwegische Lappen)				0.61	0.39	OLAISEN (49)

Tab. XII

Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und Genfrequenzen der Allele Gpt¹ und Gpt² bei amerikanischen Indianern

No.	GPT-Häufigkeiten			Genfrequenzen		Autoren
	1	2-1	2	Gpt ¹	Gpt ²	
69 (Canad. Indi.)	20	35	14	0.543	0.457	CHEN et al. (13)
146 (Canad. Eskm.)	51	71	23	0.596	0.401	CHEN et al. (13)
142 (Canad. Eskm.)	53	71	18	0.62	0.37 ± 0.02	McALPINE et al. (41)
44 (Peru-Indi.)	14	22	8	0.568	0.432	CHEN et al. (13)

Tab. XIII

Häufigkeitsverteilung der GPT-Phänotypen und Genfrequenzen der Allele Gpt¹ und Gpt² bei Individuen pazifischer Herkunft

No.	GPT-Häufigkeiten			Genfrequenzen		Autoren
	1	2-1	2	Gpt ¹	Gpt ²	
139 (New Guinea)	57	63	22	0.608	0.385	CHEN et al. (13)
88 (Philippinen)	7	37	42	0.259	0.693	CHEN et al. (13)

Tab. XIV

Genfrequenzen des Allels Gpt³ bei Kaukasiern

Autoren	Gpt ³ -Frequenzen
CHEN et al. (13) (Seattle)	0.005
MARTIN (42) (West-Berlin)	0.004
SPIELMANN (68) (Hessen Süd)	0.0035
GUSSMANN (21) (BRD Süd)	0.0035
ANGER et al. (1) (BRD Nord)	0.0034
WIEBECKE (73) (BRD Süd)	0.002
HÄNSEL (22) (Hessen Süd)	0.0026
REXRODT (57) (Hessen Süd)	0.0039
Eigene Untersuchung (Hessen Nord)	0.001

Genfrequenzen seltener Gpt-Allele

Autoren	Genfrequenzen
CHEN et al. (13) (Afro-Amerikaner)	Gpt ⁴ : 0.007
CHEN et al. (13) (Einwohner Neu-Guineas)	Gpt ⁶ : 0.007
CHEN et al. (13) (Einwohner der Philippinen)	Gpt ⁶ : 0.011
CHEN et al. (13) (Canadische Eskimos)	Gpt ⁵ : 0.003
McALPINE et al. (41) (Canadische Eskimos)	Gpt ⁵ : 0.01 ± 0.004

Tab. XVI a
GPT-Familienuntersuchungen

Autor	Paarungen	n (Familien)	GPT-Phänotypen der Kinder						
			1	2-1	2	3-1	3-2	1-0	2-0
CHEN (13)	1 x 1	15	60	-	-	-	-	-	-
	1 x 2-1	50	63	73	-	-	-	-	-
	1 x 2	18	27	62	-	-	-	-	-
	2-1 x 2-1	27	27	36	29	-	-	-	-
	2-1 x 2	16	-	21	24	-	-	-	-
	2 x 2	4	-	-	12	-	-	-	-
WELCH (72)	1 x 1	4	6	-	-	-	-	-	-
	1 x 2-1	8	7	6	-	-	-	-	-
	1 x 2	9	-	14	-	-	-	-	-
	1 x 2-1	7	4	7	3	-	-	-	-
	2-1 x 2-1	10	-	5	6	-	-	-	-
	2-1 x 2	4	-	-	3	-	-	-	-
SPIELMANN (68)	1 x 1	6	6	-	-	-	-	-	-
	1 x 2-1	21	30	21	-	-	-	-	-
	1 x 2	12	-	15	-	-	-	-	-
	1 x 2-1	24	6	21	6	-	-	-	-
	2-1 x 2	28	-	19	19	-	-	-	-
	2 x 2	3	-	-	4	-	-	-	-
	1 x 1-3	1	-	-	-	-	-	-	-
	1 x 2-3	1	-	1	-	-	-	-	-
	2-1 x 2-3	5	-	1	2	2	1	-	-
	1-0 x 2-1	1	1	-	-	3	-	-	1

Tab. XVI b
GPT-Familienuntersuchungen

Autor	Paarungen	n (Familien)	GPT-Phänotypen der Kinder					
			1	2-1	2	3-1	3-2	1-0 2-0
REXRODT (57)	1 x 1	1						
	1 x 2-1	10						
	1 x 2	7		9				
	2 x 2-1	11		12	5			
	2-1 x 2-1	12		9	2			
	1 x 3-2	1	3	1				
KÖMPF (32)	2-1 x 3-2	3				2		
	1 x 1	5						
	1 x 2-1	31	8					
	1 x 2	10	29	34				
	2-1 x 2-1	21	16	17	15			
	2-1 x 2	21		23	27			
SETH (64)	2 x 2	4		17	7			
	<u>Mütter</u>							
	<u>Total</u>							
ANGER (1)	1	20	9					
	2-1	12	32	11				
	2		7	12				
SETH (64)		103						
ANGER (1)	1	52	60					
	2-1	66	128	60				
	2		61	68				
	3-1	1						
ANGER (1)	3-2			1		1		

Tab. XVII

Eigene Untersuchung

Häufigkeitsverteilung von GPT-Phänotypen

	Beobachtet	Erwartet
GPT 1-1	265 (26,5%)	255,5 (25,66%)
GPT 2-1	481 (48,1%)	497,9 (49,98%)
GPT 2-2	252 (25,2%)	242,5 (24,34%)
GPT 3-3	- -	0.001(0.0001%)
GPT 3-1	- -	1 (0,1%)
GPT 3-2	2 (0,2%)	1 (0.1%)
Total	1000	997,9

Tab. XVIII

Eigene Untersuchung

Mutter-Kind-Paare - GPT-Häufigkeiten
(Erwartungswerte in Klammern)

	P-Gen.	F ₁ -Gen.		
		1-1	2-1	2-2
1-1	75	34 (37,57)	41 (37,88)	0
2-1	145	41 (37,88)	73 (75,44)	31 (38,6)
2-2	82	0	40 (38,6)	42 (40,41)
Total	302	75	154	73

Für die freundliche Überlassung dieser Arbeit
und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung derselben möchte ich an dieser
Stelle meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. G. G.
Wendt, danken.

Lebenslauf

Am 13. 3. 1950 wurde ich, Elisabeth Besant, als Tochter von Herrn Dr.-Ing. Friedrich Besant und seiner Frau, Eva Besant, geb. Clason, in Düsseldorf geboren.

Ich besuchte von 1956 bis 1960 die Volksschule, ab 1960 das Neusprachliche Mädchengymnasium in Düsseldorf-Gerresheim. 1965 wechselte ich zur Luise-Schule II, Neusprachlicher Zweig, über, wo ich 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Mein Medizinstudium begann ich im Herbst 1968 in Marburg/Lahn an der Philipps-Universität, wo ich während der gesamten Studienzeit von 11 Semestern blieb und mein Staatsexamen im Sommer 1974 ablegte.

Seit Oktober 1974 bin ich als Medizinalassistentin tätig. Vier Monate verbrachte ich in der Chirurgischen Universitätsklinik, im Moment arbeite ich an der Medizinischen Poliklinik.

Marburg, im April 1975

Elisabeth Besant

Meine Lehrer waren:

Bommer, Buchholz, Busch, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dölle, Engelhart, Exner, Friedrich, Ganz, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Jerina, Hildebrandt, Kort, Jacob, Karlson, Keil, Klaus, Kleinsasser, Koecke, Moransky, Linneweh, Martini, Nesswetha, Petry, Pohlen, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmidt, Schmitz-Noormann, Seidel, Siegert, Straub, Strohmeier, Uhlarik, Walcher, Wehrmeyer, Wendt.

